Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Hämoglobin A_1 als Kontrollparameter in der Behandlung der Adipositas und des Diabetes mellitus (ISOLAB-Bestimmungsmethode für glykosylierte Hämoglobine in der klinischen Praxis)

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-MICHAEL REINAUER
aus Oberndorf am Neckar

1983

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Hämoglobin A_1 als Kontrollparameter in der Behandlung der Adipositas und des Diabetes mellitus (ISOLAB-Bestimmungsmethode für glykosylierte Hämoglobine in der klinischen Praxis)

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-MICHAEL REINAUER
aus Oberndorf am Neckar

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. D. Luft
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. F.D. Peters

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung und Problemstellung.....1

2. Material und Methoden.....10
2.1. Probanden.....10
2.1.1. Kontrollgruppe.....10
2.1.2. Adipöse Patienten.....10
2.1.3. Diabetiker.....10
2.1.4. Untergewichtige Patienten.....11
2.2. Methodisches Vorgehen.....11
2.2.1. Kontrollgruppe.....11
2.2.2. Adipöse Patienten.....12
2.2.3. Diabetiker.....12
2.2.4. Untergewichtige Patienten.....16
2.3. Bestimmung des Hb A1-Anteils am Gesamt-Hämoglobin.....16
2.3.1. Probenmaterial.....16
2.3.2. Bestimmungsprinzip.....17
2.3.3. Durchführung.....18
2.4. Untersuchungen im Zentrallabor der Medizinischen Klinik.....20
2.4.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT).....20
2.4.2. Bestimmungen mit dem Auto-Analyzer.....21
2.4.2.1. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin und Triglyzeride.....21
2.4.2.2. Blutglukose.....21
2.4.3. Acetacetat im Blut.....21
2.4.4. Beta-Hydroxybutyrat im Blut.....21
2.4.5. Hämoglobin.....22
2.5. Statistische Methoden.....22

3. Ergebnisse.....23
3.1. Überprüfung der Meßmethodik der Hb A1-Bestimmung.....23
3.1.1. Reproduzierbarkeit.....23

Seite

3.1.1.1. Doppelbestimmung der Meßwerte.....23
3.1.1.2. Präzision.....23
3.1.2. Richtigkeitskontrolle.....24
3.1.3. Temperatureinfluß auf die Bestimmung.....25
3.1.4. Praktische Durchführbarkeit.....26
3.1.5. Zusammenfassung: Hb A1-Bestimmungsmethode.....26
3.2. Kontrollpersonen.....27
3.2.1. Hb A1-Konzentration und Normalbereich.....27
3.2.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht.....27
3.3. Adipöse Patienten.....28
3.3.1. Gewichtsabnahme und
allgemeine klinische Ergebnisse.....28
3.3.2. Hb A1 und oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)....29
3.3.3. Verlauf der Hb A1-Konzentrationen
unter Nulldiättherapie.....38
3.3.4. Uringlukose.....43
3.3.5. Blutglukose.....44
3.3.6. Verlauf der Acetacetat-Konzentrationen
unter Nulldiättherapie.....46
3.3.7. Verlauf der ß-Hydroxybutyrat-Konzentration
unter Nulldiättherapie.....46
3.3.8. Hb A1 und Cholesterin.....48
3.3.9. Hb A1 und Triglyzeride.....48
3.3.10. Hb A1 und das relative Körpergewicht.....51
3.3.11. Hb A1 und Hämoglobin, Kreatinin,
Harnstoff und Harnsäure.....54
3.3.12. Zusammenfassung: Adipöse Patienten.....54
3.4. Diabetiker.....57
3.4.1. Allgemeine klinische Ergebnisse.....57
3.4.2. Verlauf der Hb A1-Konzentrationen.....58
3.4.3. Hb A1 und das relative Körpergewicht.....65
3.4.4. Uringlukose.....65
3.4.5. Blutglukose.....72
3.4.6. Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat.....91
3.4.7. Hb A1 und Cholesterin.....94
3.4.8. Hb A1 und Triglyzeride.....96
3.4.9. Korrelationen der Hb A1-Konzentrationen mit
Ergebnissen früherer Untersuchungszeitpunkte.....98

Seite

3.4.10. Hb A1 und Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure.....100
3.4.11. Zusammenfassung: Diabetiker.....102
3.5. Untergewichtige Patienten.....104
3.5.1. Hb A1-Konzentrationen.....104
3.5.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht.....104
3.6. Vergleich der Probandengruppen: Kontrollpersonen - Adipöse - Diabetiker - Untergewichtige.....106
3.6.1. Hb A1-Konzentrationen.....106
3.6.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht.....109

4. Diskussion.....112
4.1. Meßmethodik der Isolab-Hb A1-Mikrosäulenchromatographie.....112
4.1.1. Temperaturabhängigkeit.....112
4.1.2. Lyophilisierter Standard.....113
4.1.3. Probenlagerung.....113
4.1.4. Weitere Beeinflussungsfaktoren.....114
4.2. Labiles Glykohämoglobin.....115
4.3. Hb A1-Normalbereich.....117
4.4. Hb A1 bei adipösen Patienten.....120
4.5. Hb A1 bei Diabetikern.....126
4.6. Hb A1 bei untergewichtigen Patienten.....130
4.7. Hb A1 und Körpergewicht.....130
4.8. Hb A1 und Serumkonzentrationen von Triglyzeriden, Cholesterin und weiteren Stoffwechselvariablen.....131
4.9. Schlußbetrachtung und Ausblick.....133

5. Zusammenfassung.....135

Literaturverzeichnis

Abkürzungen

BZT:	Blutzuckertagesprofilmittelwert
BZW:	Mittelwert von 4 bis 7 BZT-Werten einer Woche
UZT:	Urinzuckertagesausscheidung
UZW:	Mittelwert von 5 UZT-Werten einer Woche
$\overline{\text{Chol.}}$:	Mittelwert von n Cholesterinkonzentrationen
$\overline{\text{Trigl.}}$:	Mittelwert von n Triglyzeridkonzentrationen
oGTT:	oraler Glukosetoleranztest

in den Abbildungen:

S:	stationäre Behandlung
A:	ambulante Behandlung

Symbole

M:	Mittelwert
n:	Anzahl der Probanden bzw. Bestimmungen
SD:	Standardabweichung der Einzelwerte
VK:	Variationskoeffizient
SEM:	Standardabweichung des Mittelwerts ($SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$)
$Index_0$:	bezieht sich auf eine Messung bei der stationären Aufnahme bzw. am ersten stationären Tag eines Patienten
$Index_{1/2/3...}$:	bezieht sich auf eine Messung, die eine/zwei/drei... Wochen nach der stationären Aufnahme bzw. nach der ersten Bestimmung der Hb A1-Konzentration eines Patienten liegt
$Index_{A1}$:	bezieht sich auf eine Messung bei der ersten ambulanten Kontrolluntersuchung
$Index_{A2}$:	bezieht sich auf eine Messung bei der zweiten ambulanten Kontrolluntersuchung

1. Einleitung und Problemstellung

Trotz Insulintherapie ist die Lebenserwartung juveniler Diabetiker um rund ein Drittel gegenüber Stoffwechselgesunden vermindert (BIEBERGEIL, 1975). Dies ist auf die sogenannten Sekundär- oder Spätkomplikationen des Diabetes mellitus (diabetisches Spätsyndrom) zurückzuführen, da das ketoacidotische Koma (akutes diabetisches Syndrom) heute nur selten tödlich endet, und so die diabetischen Stoffwechselstörungen jahrelang auf den Organismus einwirken können. Nephropathie, Cerebralsklerose und die arterielle Verschlußkrankheit vorwiegend der Beingefäße sind Manifestationen der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie, die zum diabetischen Spätsyndrom zusammengefaßt werden. Die biochemischen Grundlagen dieses Syndroms sind zum größten Teil nicht erforscht, aber ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung und dem Ausmaß der Spätkomplikationen wird für Mikro- und Neuropathie angenommen. Der absolute Beweis dieses Zusammenhangs ist bislang unter anderem deshalb nicht erbracht, weil mit bisherigen Kontrollverfahren die Objektivierung des Hyperglykämiegrades nicht langfristig durchführbar ist, und mit konventionellen Therapiemaßnahmen bis heute keine optimale Stoffwechseleinstellung über lange Zeit erreicht werden kann. Seit der Entdeckung der zwei- bis dreifachen Erhöhung der Hb A1c-Konzentration bei Diabetikern durch HUISMANN und DOZY (1962) werden von vielen Autoren Hoffnungen auf

Verbesserung der Diagnostik und der Therapie-Kontrolle geweckt und hier ein neuer Aspekt für die Grundlagenforschung des Spätsyndroms gesehen.

Das 1958 von ALLEN et al. entdeckte Hb A1c ist eine von vier negativ geladenen Hämoglobinkomponenten, die in geringer Menge im Erythorzyten vorkommen und an einer Ionenaustauschsäule vor dem Hauptgipfel, der Hb Ao enthält, eluiert werden.

Die Abbildung 1 zeigt den Anteil verschiedener Hämoglobinfraktionen beim Erwachsenen. Die Fraktionen Hb A1a + b + c werden als Hb A1 bezeichnet.

HÄMOGLOBINFRAKTIONEN BEIM ERWACHSENEN

Hb	Proz. Anteil	Struktur
HbA_{1a1}	0,2	$\alpha_2(\beta\text{-N-FDP})_2$
HbA_{1a2}	0,2	$\alpha_2(\beta\text{-N-G6P})_2$
HbA_{1b}	0,5	$\alpha_2(\beta\text{-N-G})_2$deam.?
HbA_{1c}	3 - 5	$\alpha_2(\beta\text{-N-G})_2$
HbF	<1	$\alpha_2\gamma_2$
HbA_0	92	$\alpha_2\beta_2$
HbA_2	2 - 5	$\alpha_2\delta_2$

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der Hämoglobinfraktionen beim Erwachsenen und deren Kettenstruktur, FDP, Fruktose-1,6-diphosphat; G6P, Glukose-6-phosphat; G, Glukose (mod. nach BUNN et al., 1978)

Sie unterscheiden sich vom ursprünglichen Hb Ao dadurch, daß sie am N-terminalen Ende der ß-Ketten Zuckerphosphate oder Glukose gebunden haben (BOOKCHIN et al., 1968; BUNN et al., 1975; GONEN und RUBENSTEIN, 1978). Die glykosylierten Hämoglobine werden nichtenzymatisch aus Hb Ao gebildet, wie durch in vitro Untersuchungen von FLÜCKIGER und WINTERHALTER (1976) gezeigt wurde. Zuckerphosphate reagieren in vitro wesentlich schneller mit dem Hämoglobin als Glukose. MC DONALD et al. (1978) bezweifeln, daß die Synthese von Hb A1c in vivo über die Reaktion von Glukosephosphat mit dem Hämoglobin und anschließender Dephosphorylierung abläuft, weil die intraerythrozytäre Glukosekonzentration etwa 100 mal größer ist als die der phosphorylierten Zucker. Das Hb A1c ist bei Typ I-Diabetikern auf das doppelte bis dreifache erhöht (FITZGIBBONS et al., 1976 und STEVENS et al., 1977).

In Abbildung 2 ist die Synthese des Hb A1c dargestellt. Sie verläuft in zwei Schritten: zuerst reagiert das N-terminale Ende der ß-Kette mit der Glukose und bildet eine SCHIFF'sche Base. Das Reaktionsprodukt ist zunächst in der labilen Aldiminform (Hb-Prae-A_{1c}) und wird erst im zweiten Schritt durch die AMADORI-Umlagerung zur Ketoaminform stabilisiert, die dann das eigentliche Hb A1c darstellt (BUNN et al., 1975). Die Umlagerungsreaktion ist in vivo nicht reversibel, so daß die Hb A1-Konzentration im Laufe der 120 Tage Lebenszeit des Erythrozyten ansteigt. Somit ist die Konzentration des Hb A1c abhängig vom

Lebensalter der Erythrozyten, das z. B. durch Hämolyse eingeschränkt sein kann, wie BUNN et al., 1976 zeigen, die beim Hämolysepatienten reduzierte Hb A1c-Konzentrationen messen, und von der Glukosekonzentration, der die Erythrozyten während ihrer Lebensdauer ausgesetzt sind.

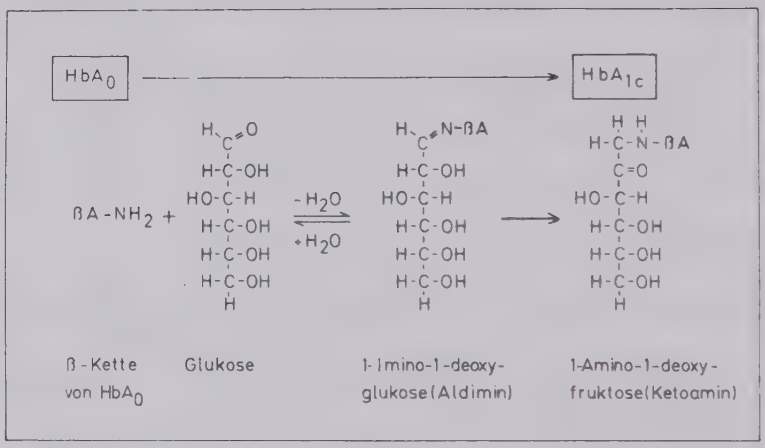


Abbildung 2 Darstellung der Hb A1c-Synthese von Hb Ao mit Glukose über die instabile Aldiminform zur stabilen Ketoaminform (mod. nach GONEN and RUBENSTEIN, 1978)

Worin liegt nun die Bedeutung der erhöhten Hb A1c-Konzentration beim Diabetiker?

Das Hb A1c unterscheidet sich nicht nur strukturell, sondern auch funktionell vom Hb Ao. Durch die Bindung des Glukosemoleküls ist die Anlagerung des allosterischen Effektors 2,3-Diphosphoglycerat behindert, so daß sich die Sauerstoffaffinität des Hb A1c vergrößert und weniger Sauerstoff in der Peripherie abgegeben wird. DITZEL

(1975) macht diesen Effekt mitverantwortlich für die Mikroangiopathie.

Auch bei anderen Proteinen sind nichtenzymatische Glykosylierungen beschrieben, die möglicherweise zu Fehlfunktionen führen und auch als Ursachen für das Spätsyndrom in Frage kommen könnten. Die Abbildung 3 zeigt einige Beispiele. Die Glykosylierungsreaktion bei der Bildung des Hb A1c ist also nur ein Beispiel für das Stoffwechselgeschehen beim Diabetes mellitus, das für die Entstehung des Spätsyndroms verantwortlich gemacht wird.

NICHT-ENZYMATISCHE GLYKOSYLIERUNG	
PROTEIN	FUNKTIONSÄNDERUNG
Hämoglobin	O_2-Dissozation ↓
Kristallin	Linsentrübung
Membranprotein (Ery.)	Deformierbarkeit ↓ ?
Insulin	biol. Aktivität ↓
Albumin	?
andere Serumproteine	?
mikrotubuläres Protein	?
Hautkollagen	?

Abbildung 3 Beispiele für die nichtenzymatische Glykosylierung menschlicher Proteine und deren Funktionsänderung (nach WIELAND, 1980)

Die anfängliche Annahme, mit dem Hb A1c hätte man einen

genetischen Marker des Diabetes entdeckt, wurde bald durch eine Untersuchung von TATTERSALL (1975) an eineiigen Zwillingen verworfen. Diese Vermutung wurde zudem unwahrscheinlicher, als KÖNIG et al. (1976) die Abhängigkeit der Hb A1-Konzentration von der Diabeteseinstellung entdeckte. Die Abhängigkeit des Hb A1c vom Ausmaß der Hyperglykämie ist dann von verschiedenen Autoren weiter untersucht und bestätigt worden. Als Maß für den Grad der Hyperglykämie werden dabei zum Beispiel gemittelte Nüchtern- und Postprandialblutzuckerwerte, mittlere Blutzuckerwerte aus Tagesprofilen, die Urinzuckerausscheidung pro Tag oder die Anzahl zuckerfreier Urine pro Woche gebraucht. Für die Ergebnisse solcher Untersuchungen ist die Arbeit von DUNN et al. (1979) charakteristisch, die die Hb A1c-Konzentration als integrales Maß für den Grad der Hyperglykämie - durch mehrere solche unterschiedliche Variable ausgedrückt - auf den Zeitraum vier bis fünf Wochen vor der Hb A1c-Bestimmung einengt. Andere Autoren kommen zu besten Übereinstimmungen mit Variablen, die bis zu 50 vorausgehende Tage berücksichtigen. Längere Zeiträume korrelieren schlechter, so daß eine Untersuchungsfrequenz von ein bis zwei Monaten als berechtigt erscheint. Bei sich verschlechternder Stoffwechsellage von Diabetikern konnten LESSLIE et al. (1979) nach zwei Wochen und KARAMANOS et al. (1979) schon nach drei Tagen ansteigende Hb A1c-Konzentrationen messen.

Da seit einiger Zeit für die Hb A1-Bestimmung vorgefertige Testsysteme zur Verfügung stehen, besitzt man

für die ambulante Betreuung damit erstmals eine schnelle Methode, welche relativ billig ist und bei einfacher Handhabung mit guter Reproduzierbarkeit die Diabeteseinstellung besser wiederspiegelt als die punktuell beeinflußte Blutglukose (ABRAHAM, 1978). In dieser Untersuchung ist das Absinken der Hb A1c-Konzentration bei Verbesserung der Stoffwechsellage langsamer als das Ansteigen der Hb A1c-Konzentration bei einer Stoffwechselverschlechterung. Dies ist für die Beurteilung des Tests nicht nachteilig, weil die Verschlechterung der Diabeteseinstellung so schneller bemerkt werden kann.

Welche Bedeutung das Übergewicht für die Höhe des Hb A1 hat, wurde von GONEN et al. (1979) lediglich für Diabetiker untersucht. Dabei liegt das Hb A1 bei übergewichtigen insulinbehandelten Diabetikern etwas höher als bei normalgewichtigen (14,2 % bzw. 13,6 %), während normalgewichtige insulinbehandelte Diabetiker und mit Diät behandelte Typ II-Diabetiker wesentlich geringere Konzentrationen (12,0 % bzw. 10,8 %) haben. Bei Nichtdiabetikern fehlt die Hyperglykämie, die das Hb A1 maßgeblich beeinflußt, dennoch findet sich bei Patienten mit normalem Nüchternblutzucker und einer in der oralen Glukosebelastung nachweisbaren Glukosetoleranzstörung eine Gruppe, die erhöhte Hb A1c-Konzentrationen aufweisen (DITZEL et al., 1979). Dies deutet darauf hin, daß bei diesen Patienten auch schon unter physiologischen Bedingungen erhöhte Blutzuckerkonzentrationen vorliegen, die zwar keinen manifesten Diabetes bedingen, aber im Hinblick auf das Spät-

syndrom behandlungsbedürftig wären. Solche Konstellationen findet man häufig bei adipösen Übergewichtigen, daher werden in dieser Arbeit adipöse Patienten untersucht, die sich unter stationären Bedingungen einer Gewichtsreduktion unterziehen. Dazu werden im Verlauf einer Nulldiättherapie die Hb A1-Konzentrationen kontrolliert und in Abhängigkeit von den unter dieser Therapie auftretenden reduzierten Blutzuckerwerten mit denen diabetischer Patienten und mit denen von Stoffwechselgesunden verglichen. Ob eine positive Korrelation zwischen der Hb A1-Konzentration und dem Grad des Übergewichts besteht, wird im Vergleich mit Normalpersonen und untergewichtigen Patienten untersucht. Die von PETERSON et al., 1977 gefundenen Korrelationen der glykosylierten Hämoglobine mit Serumcholesterin und Triglyzeriden werden an einer Gruppe von Diabetikern geprüft. Das Mikrosäulentestsystem der Firma ISOLAB für die Bestimmung der glykosylierten Hämoglobine wird auf seine Anwendbarkeit als klinisches Routineverfahren untersucht.

Im einzelnen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. a. Wie hoch liegen die Hb A1-Konzentrationen bei Kontrollpersonen, adipösen Patienten, untergewichtigen Patienten und bei Diabetikern mit der verwendeten Methode, verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren?

   b. Erleichtert die Hb A1-Bestimmung bei adipösen Patienten die Diabetes-Diagnose oder die Überwachung des Diabetesvorstadiums, um den Krankheitsausbruch

zu verhindern?

c. Welche Hb A1-Konzentrationen erreichen Diabetiker bei optimaler Stoffwechseleinstellung unter stationären Bedingungen und bei daran anschließenden ambulanten Kontrollen?

2. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Hb A1-Konzentration und dem Gewicht bei Kontrollpersonen, adipösen und untergewichtigen Patienten, im Hinblick auf eine vom Körpergewicht abhängige Pathogenese des Erwachsenendiabetes?

3. a. In welchem Zeitraum bzw. Zeitabstand folgen Änderungen der Hb A1-Konzentration dem Verhalten von integralen Blutglukosekonzentrationen oder Uringlukosemengen bei Adipösen und Diabetikern während und nach der stationären Behandlung?

   b. Steigt die Hb A1-Konzentration bei schlechter diabetischer Stoffwechsellage schneller, als sie bei guter Stoffwechsellage absinkt?

4. Bestehen Zusammenhänge zwischen der Hb A1-Konzentration und den Konzentrationen von Triglyceriden, Cholesterin, Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Acetacetat und β-Hydroxybutyrat im Verlauf der stationären Behandlung und von ambulanten Kontrollen bei Diabetikern und adipösen Patienten?

5. Ist die Hb A1-Bestimmungsmethode der Firma ISOLAB für die klinische Routine geeignet?

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

2.1.1. Kontrollgruppe

Als Kontrollpersonen dienen 20 Angestellte der Stationen B 2 vorne und B 2 hinten der Medizinischen Klinik. Die 14 Frauen und 6 Männer sind im Durchschnitt 25 Jahre alt. Die jüngste Person ist 18 Jahre, die älteste 42 Jahre alt. Das Gewicht der Probanden reicht von 48 kg bis 87 kg und ist im Durchschnitt 60 kg. Das relative Gewicht nach BROCA (Körpergewicht geteilt durch Körperlänge weniger 100 cm) liegt zwischen 71 % und 118 % (Mittelwert: 90 %).

2.1.2. Adipöse Patienten

Es werden 15 übergewichtige Patienten untersucht, die zur Gewichtsabnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen aufgenommen werden. Das Alter der 10 Frauen und 5 Männer liegt im Durchschnitt bei 39 Jahren (19 bis 58 Jahre). Das mittlere Gewicht der Patienten beträgt 106 kg und wird nach BROCA als 158 % ausgedrückt. Das Übergewicht beträgt damit 58 %. Der Grad des Übergewichts reicht von +25 % bis +104 %.

2.1.3. Diabetiker

Die Gruppe der 13 diabetischen Patienten umfaßt 10 Typ I-Diabetiker (6 Männer, 4 Frauen), 2 Typ II-Diabetiker und 1 Patientin mit einem sekundären Diabetes mellitus. Das

mittlere Alter der juvenilen Diabetiker liegt bei 27 Jahre, das der 3 übrigen bei 49 Jahre (Gesamtgruppe: 38 Jahre). Das Körpergewicht wird nach BROCA angegeben und beträgt bei den juvenilen 89 %, den anderen 97 % (Gesamtgruppe: 93 %) des Sollgewichts. Es reicht von 65 %, bei einem untergewichtigen Typ I-Diabetiker, bis 120, bei einer Typ II-Diabetikerin, die zur Gewichtsreduktion in die Klinik kommt.

2.1.4. Untergewichtige Patienten

Es werden 4 ambulante Patienten der Abteilung Jugendpsychiatrie der Universitäts-Nervenklinik und eine stationäre Patientin der Medizinischen Klinik zu der Gruppe der untergewichtigen Patienten zusammengefaßt. Alle Patienten leiden an Anorexia nervosa. Das Alter der durchweg weiblichen Patienten liegt zwischen 14 und 27 Jahre (Durchschnittsalter 18 Jahre). Das Körpergewicht beträgt im Mittel 34 kg und reicht von 30 bis 38 kg. Das relative Körpergewicht nach BROCA reicht von 54 % bis 64 % und ist im Mittel 58 %.

2.2. Methodisches Vorgehen

2.2.1. Kontrollgruppe

Es wird ein Hb A1-Ausgangswert bestimmt. Die Kontrolle erfolgt nach zwei und nach vier Wochen. Das Körpergewicht wird erfragt.

2.2.2. Adipöse Patienten

Vor Beginn der Nulldiättherapie werden unter Normalkost (2 000 Kcal = 8 374 KJ) folgende Variable kontrolliert: oGTT, Tagesurinzuckerausscheidung (UZT), Blutzuckertagesprofil mit Nüchtern-, 9.00 Uhr- und 14.00 Uhr-Werten (Mittelwert: BZT), Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat-Konzentration im Blut sowie die Konzentration von Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin, Triglyzeriden und Hb A1. In wöchentlichen Abständen folgen die Kontrollen von Tagesurinzuckerausscheidung, Blutzuckertagesprofil und Hb A1. Nach Abschluß der stationären Behandlung erfolgen ambulante Untersuchungen zwei und vier Wochen nach der letzten Hb A1-Bestimmung, bei denen Hb A1, Gewicht, Tagesurinzuckerausscheidung, ein postprandialer Blutzucker, Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin und die Triglyzeride kontrolliert werden (Tab. 1 A). Die jeweiligen Hb A1-Konzentrationen werden korreliert mit der Urinzuckerausscheidung, dem Mittelwert aus dem Blutzuckertagesprofil, dem Acetacetat, dem ß-Hydroxybutyrat, dem Cholesterin, den Triglyzeriden und mit dem relativen Gewicht.

2.2.3. Diabetiker

Es wird vorgegangen wie bei den Adipösen, auf den oGTT wird jedoch verzichtet. Ferner werden jeden Tag mehrere Blutzuckerbestimmungen durchgeführt und jeden Tag der Urinzucker quantitativ gemessen.

Tabelle 1 A

A) Adipöse Patienten

Zeitpunkt der Untersuchung / Untersuchungsvariable	stationäre Aufnahme	nach 1 Woche Nulldiät	nach 2 Wochen Nulldiät	nach 3 Wochen Nulldiät	ambulante Kontrolle nach 2 Wochen	ambulante Kontrolle nach 4 Wochen
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Ambulanz 1	Ambulanz 2
Hb A1	x	x	x	x	x	x
oGTT	x					
BZT	x	x	x	x	x[1]	x[1]
UZT	x	x	x	x	x[2]	x[2]
Acetacetat	x	x	x	x		
β-Hydroxybutyrat	x	x	x	x		
Cholesterin	x				x	x
Triglyceride	x				x	x
Hämoglobin	x				x	x
Kreatinin	x				x	x
Harnstoff	x				x	x
Harnsäure	x				x	x

Tabelle 1 B

B) Diabetiker

Zeitpunkt der Untersuchung / Untersuchungsvariable	stationäre Aufnahme	nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	ambulante Kontrolle nach 2 Wochen	ambulante Kontrolle nach 4 Wochen
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Ambulanz 1	Ambulanz 2
Hb A1	x	x	x	x	x	x
BZT	x	x	x	x	x[1]	x[1]
BZW		x	x	x		
UZT	x	x	x	x	x[2]	x[2]
UZW		x	x	x		
Acetacetat	x	x	x	x		
ß-Hydroxy-butyrat	x	x	x	x		
Cholesterin	x				x	x
Triglyceride	x				x	x
Hamoglobin	x				x	x
Kreatinin	x				x	x
Harnstoff	x				x	x
Harnsaure	x				x	x

Tabelle 1 Untersuchungsplan bei adipösen Patienten (A) und Diabetikern (B)

1) nur ein postprandialer Glukosewert um 9.00 Uhr

2) Urinzuckerausscheidung des vorangehenden Tages

BZT: Mittelwert des Blutzuckertagesprofils

BZW: Mittelwert von 5 BZT-Werten einer Woche

UZT: Urinzuckertagesausscheidung

UZW: Mittelwert von 5 UZT-Werten einer Woche

Zusätzlich zu den Korrelationen, die wie bei den Adipösen berechnet werden, wird das Hb A1 mit dem Wochenmittelwert des Blut- und Urinzuckers (BZW bzw. UZW) korreliert (Tab. 1 B).

2.2.4. Untergewichtige Patienten

Bei den untergewichtigen Patienten wird nur das Körpergewicht gemessen und die Hb A1-Konzentration bestimmt.

2.3. Bestimmung des Hb A1-Anteils am Gesamt-Hämoglobin

2.3.1. Probenmaterial

Für die Bestimmung der glykosylierten Hämoglobine (Hb A1) wird das "Fast hemoglobin test system" QS-Q/100 der Firma ISOLAB Inc., Akron, Ohio, USA, verwendet, das über die Firma PANCHEM, Kleinwallstadt, bezogen wird.
Das Testbesteck enthält etwa 11 cm lange Kunststoffsäulen mit einem Außendurchmesser von 9 mm, in denen ein weißes Ionenaustauscherharz mit dem Puffer Nr. 1 äquilibriert ist, je eine Flasche mit Pufferlösung Nr. 1 und Nr. 2 und ein kleines Fläschchen mit dem Hämolysereagens. Die Ionenaustauscherharzschicht ist etwa 4 cm hoch, darüber liegt eine Fritte, die das Durchlaufen der Säule verhindert. Nach oben hin ist die Säule auf etwa 2 cm Außendurchmesser für 4 ml Volumen aufgeweitet.
Für die Präzisions- und Richtigkeitskontrolle werden der "Fast hemoglobin control standard" QS-909 und der lyo-

philisierte Standard "Fast hemoglobin control" QS-9506 verwendet. Die Materialien werden bei 4° C aufbewahrt und zum Gebrauch über Nacht auf Zimmertemperatur erwärmt.

2.3.2. Bestimmungsprinzip

Die Methode ist ein vereinfachtes Säulenchromatographieverfahren nach dem Ionenaustauscherprinzip der von TRIVELLI et al. (1971) beschriebenen Bestimmung, bei der auf das Waschen der Erythrozyten verzichtet wird, die Menge der Eluierungsflüssigkeiten wesentlich verringert ist, und kleine Einmalsäulen verwendet werden. Dadurch wird die Bestimmungszeit auf ein für die Routineanwendung vertretbares Maß reduziert. Die Säulen trennen die "fast hemoglobin fraction", die im wesentlichen die Summe von Hb A1a + Hb A1b + Hb A1c enthält, vom Hb Ao ab. Diese Summe wird in der Literatur meist als Hb A1, fHb A1 oder gHb A1 bezeichnet; wir verwenden im Folgenden den Ausdruck Hb A1 dafür. Aufgrund der höheren negativen Ladung bei pH 6,7 werden die glykosylierten Hämoglobine vom Ionenaustauscher abgelöst und durch den Puffer Nr. 1 eluiert, Hb Ao bleibt an den Ionenaustauscher gebunden zurück und wird erst mit dem zweiten Puffer, der einen höheren pH-Wert hat, eluiert (GONEN und RUBENSTEIN, 1978). Der Test ist nicht spezifisch. Erhöhte Werte von Hb F können das Ergebnis verfälschen (PANCHEM Fast hemoglobin test-Arbeitsanleitung, 1980). Patienten mit erhöhtem Hb F oder mit Thalassämie befanden sich unseres Wissens nicht

unter den Probanden. Die Hb A1-Konzentration einer schwangeren Kontrollperson weicht nicht von der anderer Kontrollpersonen ab.

2.3.3. Durchführung

Für die Bestimmung werden etwa 2 ml venöses Blut in mit Na-EDTA beschichtete Röhrchen (Greiner, Nürtingen, Bezugs Nr. 125 171) abgenommen und durch vorsichtiges mehrmaliges Kippen ungerinnbar gemacht. Die Blutprobe wird möglichst rasch hämolysiert. Wenn dies nicht sofort möglich ist, wird das Röhrchen im Kühlschrank bei 4 bis 8^{o} C maximal 6 Tage gelagert. Die Hämolyse erfolgt durch Mischen von 100 µl Vollblut mit 400 µl Hämolysereagens und anschließendem Schütteln. Von der hämolysierten Probe werden 50 µl auf die vorbereitete Säule gegeben. Zuvor werden diese auf den Kopf gestellt und dann ungefähr 30 Minuten in die normale senkrechte Position gebracht. Sie werden erst oben, dann unten geöffnet. Die enthaltene Pufferlösung läuft ab, bis die über dem Ionenaustauscher liegende Fritte das Abtropfen stoppt. Bei größerer Luftblasenbildung unter der Fritte wird die Säule nicht verwendet. Die Temperatur der Pufferlösungen wird im Wasserbad auf $23,0^{o}$ C eingestellt.

Zu den bereits auf die Säule gegebenen 50 µl Hämolysat wird nun 200 µl Pufferlösung Nr. 1 pipettiert. Das Eluat wird verworfen. Jetzt wird die Säule auf ein Sammelröhrchen gesetzt und 4 ml Puffer Nr. 1 daraufgegeben. Wenn

die 4 ml vollständig abgetropft sind, wird die Säule auf ein zweites Sammelröhrchen gesetzt und mit 4 ml Puffer Nr. 2 gefüllt. Ist auch der zweite Puffer völlig abgetropft, wird die Säule verworfen. Der Inhalt des zweiten Sammelröhrchens wird mit 16 ml destilliertem Wasser 1:5 verdünnt und mehrfach geschüttelt. Am Eppendorf-Photometer werden die Extinktionen der beiden Lösungen bei einer Wellenlänge von 405 nm und 1 cm Küvettenschichtdicke gegen den Leerwert von Wasser gemessen. Das Hb A1 wird nach der Formel

$$\% \text{ Hb A1} = \frac{\text{Extinktion von Fraktion 1}}{\text{Extinktion von Fraktion 1} + 5 \times \text{Extinktion von Fraktion 2}}$$

berechnet und damit als Prozent der gesamten Hämoglobinmenge angegeben.

Es laufen jeweils 12 Säulen gleichzeitig. Zwei davon werden statt des Hämolysats mit einem der angegebenen Standards beschickt. Von allen Proben werden Doppelbestimmungen durchgeführt, der Mittelwert wird als Resultat angegeben. Liegt der Variationskoeffizient der beiden Bestimmungen über 6 %, wird eine dritte Bestimmung durchgeführt. Die Raumtemperatur wird möglichst konstant auf 23^{o} C gehalten. Zur Präzisionskontrolle werden je Meßreihe 4 Säulen mit dem obenangegebenen "control standard" beschickt. Dazu wird der Standard mit einer kleinvolumigen sterilen Spritze aus der Pfropfenflasche entnommen und in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß gegeben. Von dort werden 50 µl auf die Säule pipettiert. Das weitere Vorgehen entspricht

dem für die Blutproben.
Für die Richtigkeitskontrolle wird bei 3 Meßreihen der lyophilisierte Standard verwendet. Er liegt als Pulver vor und wird kurz vor der Bestimmung in 0,5 ml Aqua bidest. gelöst, weitere Verarbeitung wie oben. Der Normwert der verwendeten Charge 004280 liegt bei 7,3 % $\pm$ 0,4 % Hb A1. Der Temperatureinfluß auf die Bestimmung wird gesondert untersucht. Dazu werden die Pufferlösungen im Wasserbad auf 18,0° C, 20,0° C, 22,0° C und 24,0° C gebracht und anschließend bei Zimmertemperatur für Doppelbestimmungen eines Standards verwendet.

2.4. Untersuchungen im Zentrallabor der Medizinischen Klinik

2.4.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)

Der oGTT wird routinemäßig mit einer Oligosaccharidlösung (Dextro O. G.-T., Boehringer, Mannheim) entsprechend 100 g Glukose durchgeführt. Bestimmt werden hierzu der Nüchternblutzucker und die Blutzuckerkonzentrationen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten. Die Beurteilung erfolgt modifiziert nach den Richtlinien des Report of the European Diabetes Epidemiology study group (SCHLIACK u. a., 1970). Der oGTT ist grenzwertig pathologisch für den Bereich: Nüchternwert 100 mg/dl bis 140 mg/dl, 30, 60 und 90-Minutenwert 160 bis 220 mg/dl und den 120-Minutenwert 120 bis 150 mg/dl Blutglukose. Liegen alle Werte unterhalb dieses Bereichs, wird eine sicher nichtdiabetische Stoff-

wechsellage angenommen. Sind ein oder mehrere Werte größer als die obere Grenze, wird eine pathologische Glukosetoleranz im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus diagnostiziert.

2.4.2. Bestimmungen mit dem Auto-Analyzer

2.4.2.1. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cholesterin und Triglyzeride

Die Bestimmungen erfolgen im Auto-Analyzer SMA 6/60 oder SMA 12/60 (Technicon, Bad Vilbel). Die Methoden der Bestimmungen sind beschrieben für Kreatinin durch POPPER et al. (1937), für Harnstoff von FAWCETT et al. (1960), für Harnsäure durch MUSSER und ORTIGOZA (1966), für Cholesterin von SCHETTLER et al. (1975) und für Triglyzeride durch EGGSTEIN (1966).

2.4.2.2. Blutglukose

Die Bestimmung erfolgt mit der Glukosedehydrogenase-UV-Methode (DOLHOFER et al., 1976) und wird mit dem Auto-Analyzer II (Technicon, Bad Vilbel) durchgeführt.

2.4.3. Acetacetat im Blut

Die Bestimmung erfolgt enzymatisch modifiziert nach MELLANBY und WILLIAMSON (1970).

2.4.4. Beta-Hydroxybutyrat im Blut

Die enzymatische Bestimmung von D-(-)-Beta-Hydroxybutyrat erfolgt nach BERGMEYER und BERNT (1965).

2.4.5. Hämoglobin

Die Hämoglobinkonzentration wird durch die Extinktionsmessung des Cyanhämoglobins, gemäß der DIN-Norm 58 931 (RICK, 1977) bestimmt.

2.5. Statistische Methoden

Für die Auswertung der Ergebnisse wird der STUDENT-t-Test, der WILCOXON-Test für Paardifferenzen, der t-Test nach WELCH für Mittelwertvergleiche mit ungleichen Varianzen und der F-Test für Varianzvergleiche bei zweiseitiger Fragestellung angewendet. Das Signifikanzniveau ist für alle statistischen Tests 5 %, das heißt $p \leq 0{,}05$. Bei Mehrfachtests wird die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit $p_G \leq 0{,}05$ als statistisch signifikant betrachtet und der Einzeltest nach dem BONFERRONI-Verfahren auf $p_E \leq \frac{p_G}{n}$ (n ist die Anzahl der Tests) geprüft (SACHS, 1978).
Die Signifikanzprüfung von Korrelationskoeffizienten erfolgt mit der entsprechenden Tabelle ebenfalls zweiseitig (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 1968, Seite 61).
Die Korrelationen werden auf einer IBM 1800 der Medizinischen Klinik und bei auffallenden Korrelationen mit den Einzelwerten auf einem Taschenrechner (Texas Instruments SR-51-II) genau berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Überprüfung der Meßmethodik der Hb A1-Bestimmung

3.1.1. Reproduzierbarkeit

3.1.1.1. Doppelbestimmung der Meßwerte

Die gegenseitige Abweichung der doppeltbestimmten Meßwerte wird durch den Variationskoeffizienten (VK) angegeben. Der VK der einzelnen Doppelbestimmungen reicht von 0 bis 22,3 %. Bei 28 Doppelbestimmungen, (13,1 % der gesamten Bestimmungsanzahl) liegt der VK über der in der Testanleitung geforderten Höchstmarke von 6 %. Eine dritte Bestimmung bessert den VK nur in einem von 12 Fällen, ansonsten verschlechtert sie ihn.
Im höheren Meßbereich ab 9,0 % Hb A1 und größer werden 87 Doppelbestimmungen durchgeführt. Der Mittelwert ist 11,9 % Hb A1 (n=174). Die einzelnen Variationskoeffizienten ergeben gemittelt 3,5 %. Im niederen Meßbereich bis 8,9 % Hb A1 liegen 127 Doppelbestimmungen. Hier beträgt der mittlere VK ebenfalls 3,5 %. Der Mittelwert im unteren Meßbereich ist 7,0 % Hb A1 (n=254).
Das 95,4 %-Konfidenzintervall eines Mittelwertes aus zwei Einzelbestimmungen ($M \pm 2 \times SD$ bzw. $M \pm 2 \times VK$) kann für alle Doppelbestimmungen im Mittel als $M \pm 7$ % dieses Mittelwertes angegeben werden.

3.1.1.2. Präzision

Durch vierfache Bestimmung des Kontrollstandards in jeder Meßreihe wird die Präzision untersucht. Die Höhe des

Kontrollstandards liegt zwischen 5,0 und 10,0 % Hb A1. Für 23 Meßreihen beträgt die Standardabweichung im Mittel 1,5 % Hb A1, der VK 3,0 %, SD reicht von 0,02 % bis 1,01 %, der VK von 0,35 % bis 7,93 %, wobei nur zwei Variationskoeffizienten (7,93 % und 7,38 %) 5 % überschreiten.

3.1.2. Richtigkeitskontrolle

An 3 Meßreihen wird jeweils für 4 Bestimmungen der lyophilisierte Standard (Norm 7,3 % $\pm$ 0,4 % Hb A1) verwendet. Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.
Die Berechnung des Gesamtfehlers G (zufälliger und systematischer Fehler, nach MC FARREN et al., 1970, zit. nach SACHS, 1978) ergibt nach der Formel

$$G = 100 \left(\frac{\bar{x} - \mu + 2 \times SD}{\mu} \right)$$

wobei μ = 7,3 % der Erwarungswert für Hb A1 und $\bar{x}$ = 7,48 % der tatsächlich gemessene Mittelwert von 12 Hb A1-Bestimmungen ist

$$G = 100 \left(\frac{7,48 - 7,3 + 2 \times 0,11}{7,3} \right) = \left(\frac{0,18 + 0,22}{7,3} \right) 100 \triangleq 0,05 \%$$

Der Wert von 0,05 % für G charakterisiert eine sehr gute Methode.

Meßreihe Nr.	n	$\overline{\text{Hb A1}}$	SD	VK
1	4	7,43 %	0,12 %	1,6 %
2	4	7,48 %	0,13 %	1,7 %
3	4	7,47 %	0,09 %	1,2 %
Intrarun-Variabilität			0,19 %	2,6 %
Interrun-Variabilität			0,03 %	0,4 %

Tabelle 2 Richtigkeitskontrolle mit dem lyophilisierten Standard (Norm 7,3 ± 0,4 % Hb A1) Variabilität in der Meßreihe gemittelt für 3 Messungen (Intrarun) und zwischen den Meßreihen (Interrun)

3.1.3. Temperatureinfluß auf die Bestimmung

Die Hb A1-Konzentrationen von doppeltbestimmten Standards steigen bei 6° Temperaturänderung von 18° C auf 24° C um 23,5 % an (siehe Tab. 3).

Temperatur	n	$\overline{\text{Hb A1}}$	SD	VK
18° C	2	4,08 %	0,07 %	1,7 %
20° C	2	4,45 %	0,03 %	0,6 %
22° C	2	4,64 %	0,59 %	12,7 %
24° C	2	5,02 %	0,15 %	3,0 %

Tabelle 3 Anstieg der Hb A1-Konzentrationen unter Temperaturerhöhung

3.1.4. Praktische Durchführbarkeit

Die praktische Durchführung des Test bereitet keine Schwierigkeiten. Die Elutionszeit für jede Fraktion beträgt 15 bis 30 Minuten. Die 24 Bestimmungen einer Meßreihe werden in der Regel in 90 bis 120 Minuten durchgeführt. Die Einhaltung der Temperatur von 23,0° C im Raum und im Wasserbad ist, von der Jahreszeit und der Sonneneinstrahlung abhängig, nicht immer einfach, aber unbedingt notwendig.

3.1.5. Zusammenfassung: Hb A1-Bestimmungsmethode

Die Hb A1-Bestimmungsmethode zeigt eine starke Temperaturabhängigkeit. Das Meßergebnis steigt bei einer Temperaturerhöhung von 18° C (Hb A1: 4,08 %) auf 24° C (Hb A1: 5,02 %) um 23,5 % an. Die Methode besitzt jedoch bei einer konstanten Temperatur von 23,0° C eine gute Reproduzierbarkeit, die sich in der geringen Anzahl (28 von 214 Doppelbestimmungen) der 6 % übersteigenden relativen Abweichungen vom Mittelwert (VK) und in der geringen Anzahl (2 von 23 Meßreihen), der über 5 % erhöhten Variationskoeffizienten bei jeweils 4 Bestimmungen des Kontrollstandards, zeigt. Die Richtigkeit wird durch die Berechnung des Gesamtfehlers nach MC FARREN als sehr gut objektiviert.
Die Durchführung der Methode ist einfach und erlaubt 24 Bestimmungen in 90 bis 120 Minuten.
Bei genauer Einhaltung einer konstanten Bestimmungstemperatur von 23,0° C im Raum und im Wasserbad ist die Methode gut kontrollierbar. Für 214 Doppelbestimmungen ergibt sich

für den Mittelwert aus 2 Doppelbestimmungen im Durchschnitt ein 95,4 %-Kofidenzintervall als Mittelwert ± 7 % dieses Mittelwertes. Dies bedeutet, daß der wahre Wert von doppeltbestimmten Hb A1-Konzentrationen von z. B. 10 % mit 95,4-prozentiger Wahrscheinlichkeit zwischen 9,3 und 10,7 % liegt.

3.2. Kontrollpersonen

3.2.1. Hb A1-Konzentration und Normalbereich

Die Hb A1-Konzentrationen am ersten Bestimmungstag betragen im Mittel 6,0 ± 0,5 % (M ± SD; n=16), nach zwei Wochen 7,1 ± 0,4 % (n=17) und nach weiteren zwei Wochen 6,6 ± 0,5 % (n=14). Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant. Die Werte reichen von 5,2 bis 7,5 % und bei einem Probanden (20 Jahre, männlich, 87 kg, 179 cm 10 % Übergewicht) zweimalig bis 8,0 %. Die Hb A1-Konzentrationen an jedem Bestimmungstag werden für jede Kontrollperson gemittelt. Diese Mittelwerte ergeben einen Gesamtmittelwert von 6,59 ± 0,61 % Hb A1 (M ± SD). Die 47 einzelnen Werte ergeben im Mittel 6,56 ± 0,61 % Hb A1 (M ± SD). Der Mittelwert ± zwei Standardabweichungen ergibt gerundet den Bereich von 5,3 bis 7,8 % Hb A1, der als Normalbereich betrachtet wird.

3.2.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht

Die Korrelation der Hb A1-Konzentration mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA ist nicht signifikant (r=0,30, n=20).

3.3. Adipöse Patienten

3.3.1. Gewichtsabnahme und allgemeine klinische Ergebnisse

Bei allen Patienten werden endokrinologische Ursachen für die Adipositas ausgeschlossen.

Die Nulldiättherapie wird von 13 Patienten konsequent durchgehalten und dauert 13 bis 42 Tage, im Mittel 22 Tage. Bei 2 Patientinnen wird die Therapie unterbrochen. Eine Patientin hat gastrointestinale Störungen mit Erbrechen und Durchfällen, die sich mit Tee, Zwieback und Schleimsuppe bessern. Auch der zweite Versuch, die Nulldiät durchzuführen, scheitert wegen der obengenannten Symptomatik, so daß mit einer 600 Kcal (2 512 KJ) Reduktionsdiät weiterbehandelt wird. Die zweite Patientin, deren Therapiedauer 42 Tage beträgt, wird aus sozialen Gründen an einem Wochenende beurlaubt.

Das Gewicht der 15 Patienten nach Ende der Nulldiät ist im Durchschnitt 94 kg, entsprechend 40 % Übergewicht. Die mittlere Gewichtsabnahme beträgt 12 kg.

Zu den ambulanten Terminen erscheinen insgesamt 9 Patienten, eine Patientin nur zum ersten Termin, 8 Patienten kommen zu beiden Terminen. Die Patientin, die nur zum ersten Ambulanztermin erscheint, hat 5 kg zugenommen. Am zweiten Ambulanztermin haben 3 Patienten zugenommen: Gewichtszuwachs 2,6 kg, 1,7 kg und 5,9 kg, im Schnitt 3,4 kg; bei 2 Patienten ist das Gewicht unverändert, 3 Patienten haben weiter abgenommen: Gewichtsverlust 2,0 kg, 2,8 kg und 2,9 kg, im Mittel 2,6 kg.

Da die genaue Folge der Bestimmungstage in Wochenabständen nicht eingehalten werden kann, werden die Bestimmungen der Tage 1 bis 4 (Tag 1 ist der Aufnahmetag) als Ausgangswerte bezeichnet (Woche 0), der Tage 5 bis 9 als Werte der Woche 1, der Tage 12 bis 16 als Werte der Woche 2, der Tage 19 bis 23 als Werte der Woche 3 und die Bestimmungen der Tage 26 bis 30 als Werte der Woche 4. Der erste Ambulanztermin liegt 6 bis 26 Tage nach der letzten stationären Hb A1-Bestimmung, im Mittel 17 Tage danach, der zweite Ambulanztermin wird 13 bis 30 Tage nach dem ersten festgesetzt, im Mittel 16 Tage danach.

3.3.2. Hb A1 und oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)

Bei 6 Patienten wird aufgrund der Blutzuckerverläufe während eines oGTT eine eingeschränkte Glukosetoleranz diagnostiziert, ein Patient wird ausschließlich aufgrund seiner Blutzuckerwerte so eingestuft (2h postprandiale Blutglukose größer 120 mg/dl, aber kleiner 140 mg/dl). Vier Patienten weisen einen pathologischen oGTT im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus auf, bei zwei Patierten ist er nicht diabetisch, und zwei weitere werden wegen ihrer normalen Blutzuckerwerte (kleiner 100 mg/dl) als nichtdiabetisch angesehen. In Tabelle 4 sind die Hb A1-Konzentrationen der Patienten in Abhängigkeit von dieser Beurteilung in die Gruppe A bis C aufgeteilt angegeben und in den Abbildungen A, B und C werden die einzelnen Verläufe dargestellt. Die Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme sind bei der Gruppe B mit eingeschränkter Glukose-

toleranz (Mittelwert: 8,00 %) und bei der Gruppe C mit pathologischem oGTT (7,98 %) am höchsten, die nicht-diabetische Gruppe A hat die niedersten Ausgangswerte (7,4 %). Aufffällig sind deutliche Anstiege des Hb A1 im Verlauf der Untersuchung in der Gruppe A und B, während sich das Hb A1 in der Gruppe C relativ konstant verhält. Die einzelnen Gruppen sind in Bezug auf die Hb A1-Konzentration jedoch nicht homogen, in Gruppe A finden sich zwei Hb A1-Konzentrationen größer als 10 % (Patient Nr. 2 und Nr. 9) und in Gruppe C nur die Hb A1-Konzentration der Patientin Nr. 12, während in der Gruppe B die Hb A1-Konzentrationen von 5 Patienten über 10 % liegen. Im übrigen scheinen die Schwankungen der Hb A1-Konzentrationen von Woche zu Woche in der Gruppe A und B ausgeprägt, während in der Gruppe C das An- und Absteigen der Hb A1-Konzentrationen gleichförmig über mehrere Wochen verläuft und keinen kurzfristigen extremen Schwankungen unterliegt.

Gruppe A : Nicht diabetischer oGTT											
Patient	BZ/oGTT	stationär Woche:	0	1	2	3	4	5	6	ambulant 2	4
					HbA1						
2	oGTT		7,2	7,8	9,4	9,2	7,1			-	12,0
8	oGTT		7,3	7,1	7,3	7,3	6,6			7,0	-
9	BZ		7,8	7,7	7,6	7,2	10,4			7,6	7,1
10	BZ		7,3	7,6	6,9	6,1	9,1			-	-
Mittelwert			7,40								
Standardabweichung			0,3								

Tabelle 4 A

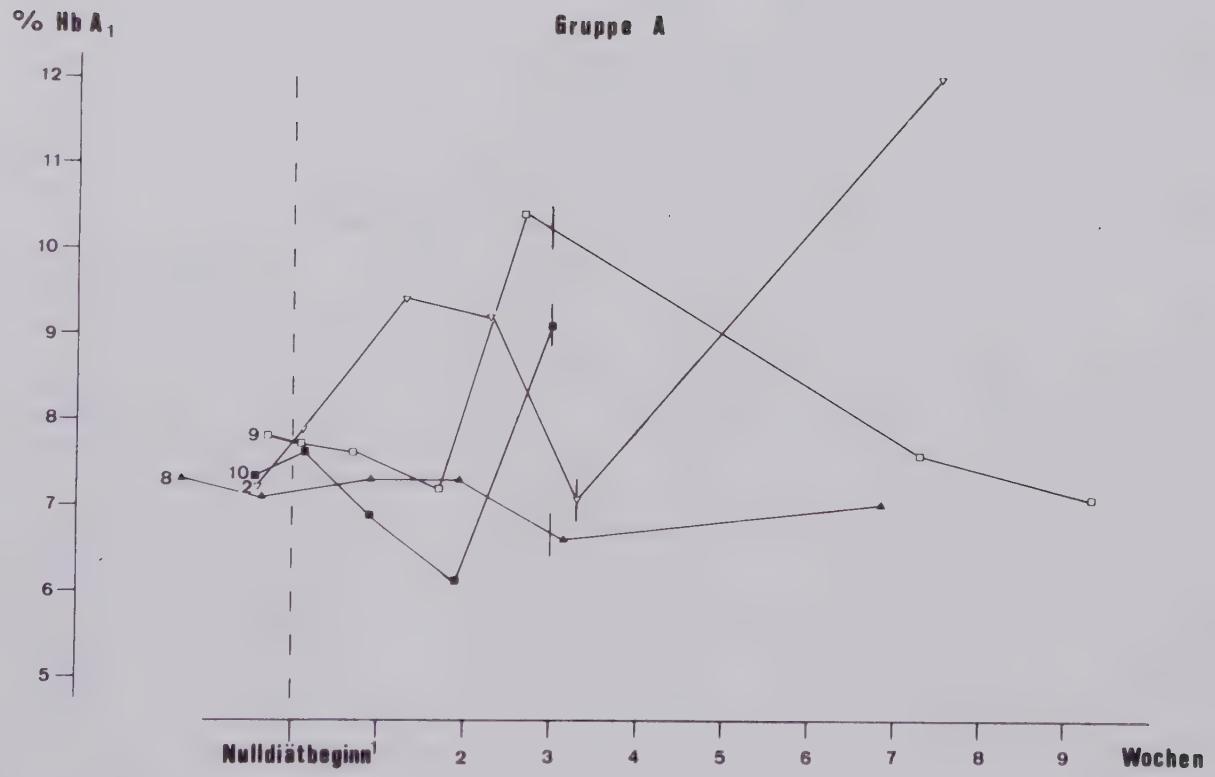


Abbildung A zu Tabelle 4 A

Gruppe B : Eingeschränkte Glukosetoleranz											
Patient	BZ/oGTT	stationär HbA1 Woche: 0	1	2	3	4	5	6	ambulant 2	4
1	oGTT	8,6	10,3	10,3	9,6	-	7,6		9,5	11,0
5	oGTT	6,2[1]	6,2	6,4	6,2	6,3			-	7,3
6	oGTT	7,3	6,6	-	6,6	7,0			10,5	6,9
7	oGTT	7,9	7,0	7,1	6,9	-	10,4		-	-
11	oGTT	8,2	7,5	7,8	7,1				7,8	11,1
12	BZ	7,3	7,0	8,1	7,8				8,8	8,2
15	oGTT	10,5	11,4	10,8	8,9	7,6			-	-
Mittelwert		8,00								
Standardabweichung		1,4								

Tabelle 4 B

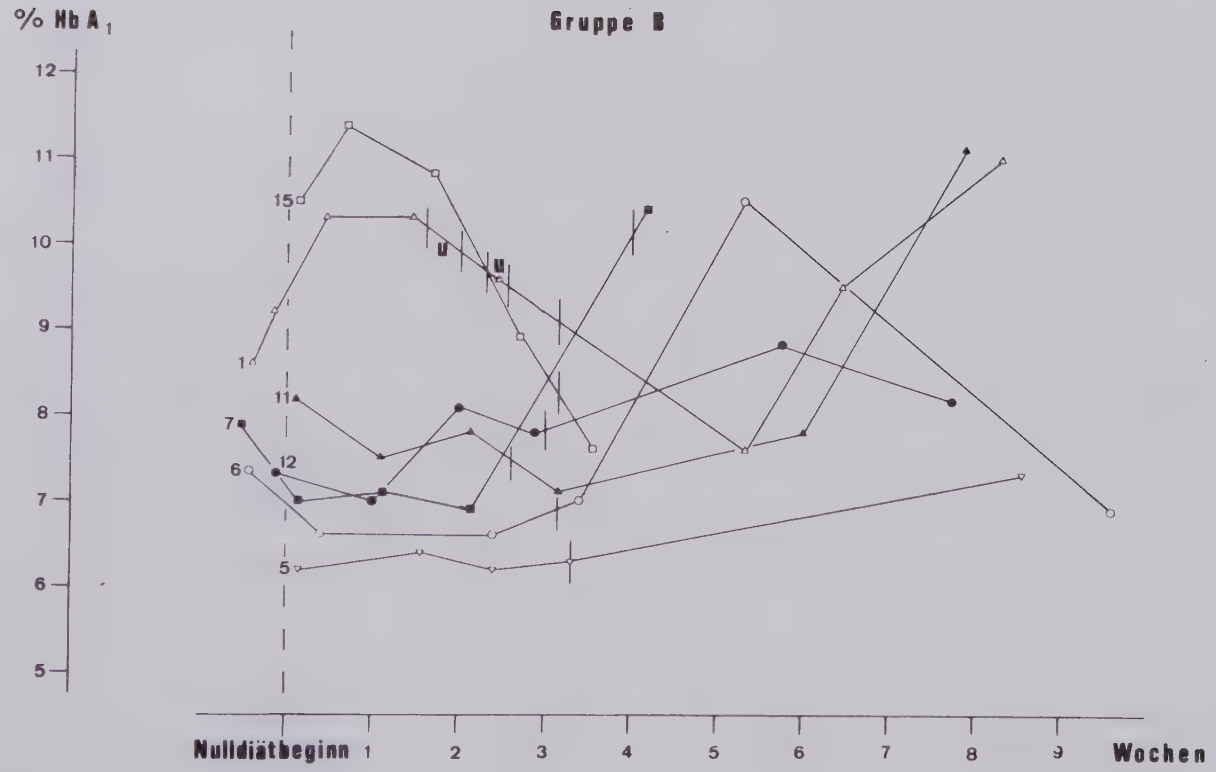


Abbildung B zu Tabelle 4 B

Gruppe C : Pathologischer oGTT											
Patient	BZ/oGTT	stationär Woche: 0	1	2	3	HbA1 4	5	6	ambulant 2	4	
3	oGTT	6,4[1]	6,4	5,9	5,?				6,3	6,2	6,8[2]
4	oGTT	6,6	6,4	6,0	6,5				-	-	
13	oGTT	10,4	10,6	10,4	10,4	9,6			8,2	5,5	
14	oGTT	8,5	8,4	8,2	8,2	7,8	-	8,3	-	-	
Mittelwert		7,98									
Standardabweichung		1,9									

Tabelle 4 C

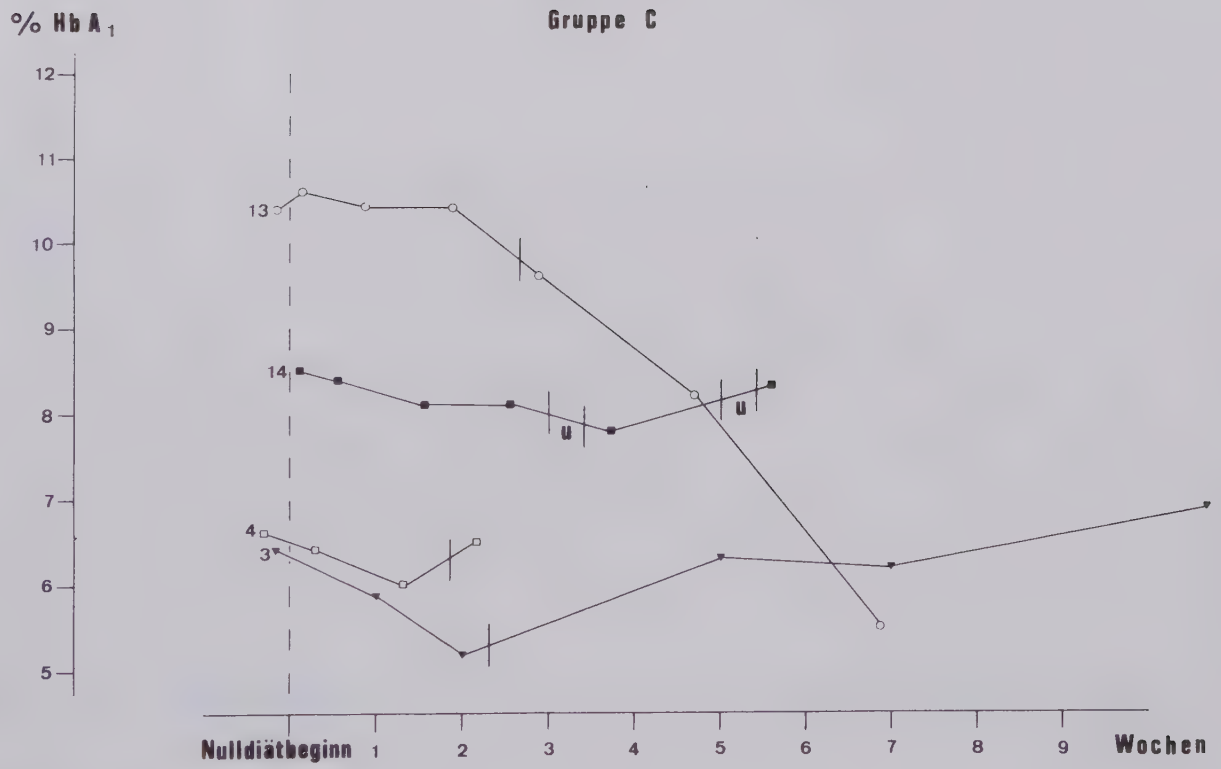


Abbildung C zu Tabelle 4 C

Tabelle 4 Hb A1-Konzentrationen adipöser Patienten mit nichtdiabetischem oGTT (Gruppe A), eingeschränkter Glukosetoleranz (Gruppe B) und pathologischem oGTT im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus (Gruppe C).
Bei 3 Patienten werden Blutzuckerbestimmungen (BZ) für die Zuordnung zu einer Gruppe herangezogen.
1) Hb A1-Konzentration der Woche 1
2) Hb A1-Konzentration nach weiteren 3 Wochen

Abbildungen zu Tabelle 4 A) Gruppe A
B) Gruppe B
C) Gruppe C

|u|: Nulldiät wurde unterbrochen
| : Ende der Nulldiät

Die Hb A1-Konzentrationen der Gruppen B und C liegen mit den Ausgangswerten deutlich höher als die der Gruppe A und in Gruppe A und B steigen die Hb A1-Konzentrationen im zweiten Teil des Beobachtungszeitraums bei der Hälfte der Patienten auf sehr hohe Konzentrationen an.
Angegebene Hb A1-Konzentrationen in % des Gesamt-Hämoglobins.

3.3.3. Verlauf der Hb A1-Konzentrationen unter Nulldiättherapie

Die Abbildung 4 zeigt den Hb A1-Verlauf der 15 adipösen Patienten. Dargestellt sind die Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme, am Ende der Nulldiät bzw. der letzten stationären Bestimmung, bei der ersten und der zweiten ambulanten Kontrolle. Bei 4 Patienten mit Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme zwischen 7 und 8 % steigt das Hb A1 bis zum Ende der Nulldiät deutlich an, bei 5 Patienten (Hb A1 bei der stationären Aufnahme im Bereich von 6,2 % bis 8,6 %) bleibt es nahezu unverändert und bei 6 Patienten fällt es sowohl von hohen (10,4 bis 10,5 %), von mittleren (8,6 %, 8,2 %, 7,3 %) und bei einem Patienten sogar von einer niederen Hb A1-Konzentration (6,4 %) deutlich ab. Vom Ende der Nulldiät bis zur ersten ambulanten Kontrolle steigt es bei 7 von 9 Patienten deutlich an, bei 2 Patienten fällt es von hohen Werten über 9,5 % steil ab. Bis zur zweiten ambulanten Kontrolle steigt es bei 3 Patienten auf die höchsten Werte (11,0 %, 11,1 % und 12,0 %), bei einem weiteren von 6,3 % auf 7,3 % an. Bei 4 Patienten fällt es von zum Teil hohen Werten deutlich und bei einem weiteren Patienten nur geringfügig ab.

Die Abbildung 4 B zeigt den Verlauf der Mittelwerte. Durch die unterschiedliche Anzahl der Hb A1-Bestimmungen ist die Aussagekraft eingeschränkt, dennoch besteht für die 9 Patienten, die zum zweiten Ambulanztermin erscheinen,

ein größerer Anstieg der Werte von Woche 3 auf Woche 7 (WILCOXON-Test für Paardifferenzen, $p < 0,05$ für den Einzeltest, jedoch $p_G > 0,05$).

Für die adipösen Patienten ist kein einheitliches Verhalten der Hb A1-Konzentrationen während und nach der Nulldiättherapie nachweisbar.

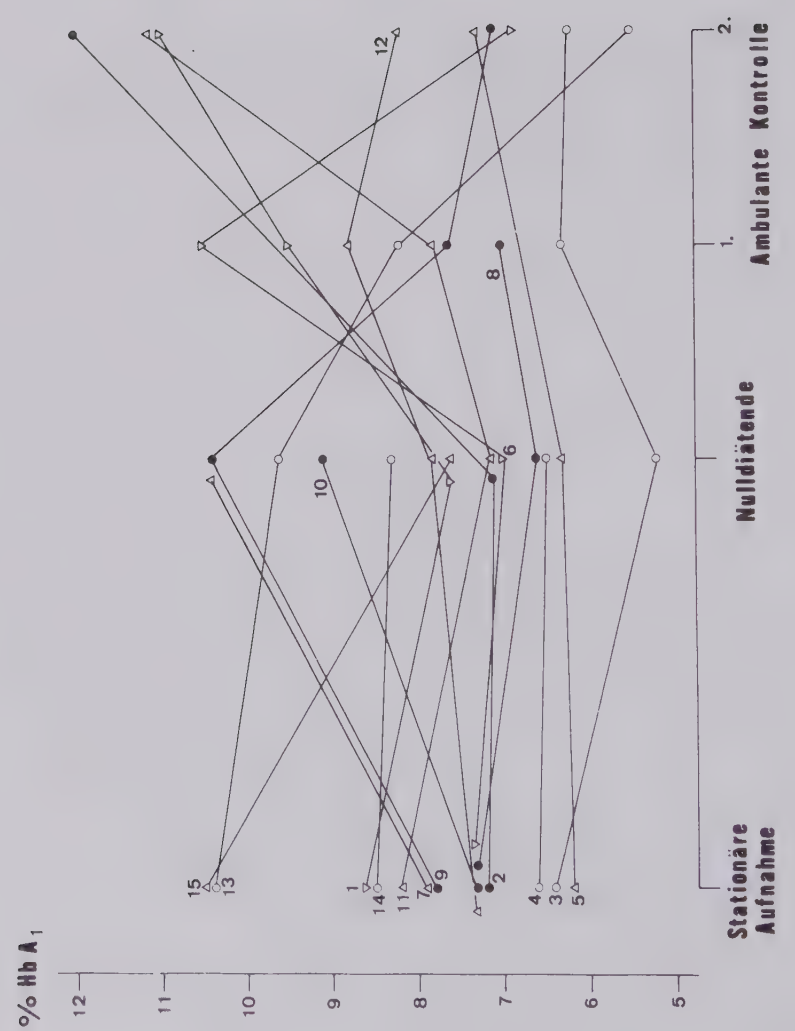


Abbildung 4 A

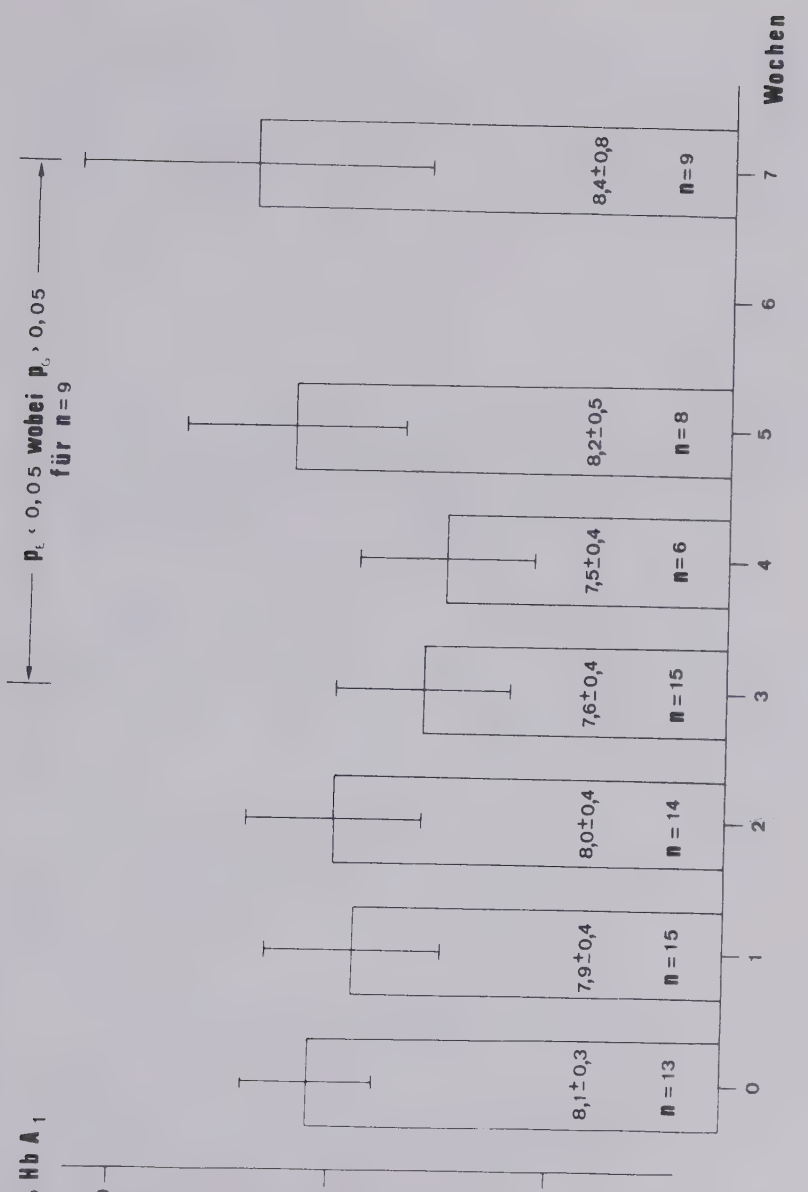


Abbildung 4 B

Abbildung 4 A) Hb A1-Verlauf von 15 adipösen Patienten vor und am Ende einer Nulldiättherapie; ambulante Kontrollen nach 14 Tagen und vier Wochen

B) Verlauf der Hb A1-Mittelwerte $\pm$ SEM (durch die unterschiedliche Anzahl der Patienten nur eingeschränkt vergleichbar)

3.3.4. Uringlukose

Bei 6 Patienten wird eine Zuckerausscheidung im Urin gefunden, die zwischen 0,1 und 2,4 g pro Tag liegt. Aus der Gruppe der Patienten mit nichtdiabetischem oGTT werden bei der Patientin Nr. 2 am Untersuchungstag der zweiten Woche 2,4 g und in der vierten Woche 0,2 g Uringlukose pro 24 Stunden gemessen und beim Patient Nr. 9 in der ersten Woche 0,7 g, in der zweiten Woche 0,1 g und am zweiten Ambulanztermin 2,0 g Uringlukose pro 24 Stunden. Aus der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz weisen die Patientin Nr. 1 eine Glukosurie von 2,1 g in der Woche 1 und von 0,1 g in der Woche 2, die Patientin Nr. 15 in der zweiten Woche 1,0 g auf. Zwei Patienten aus der Gruppe mit pathologischem oGTT zeigen Glukosurien: Patient Nr. 4 in Woche 2 (0,5 g pro 24 Stunden) und Patient Nr. 13 zu Beginn der stationären Behandlung und am ersten Ambulanztermin (jeweils 0,1 g Glukose pro 24 Stunden). Der Vergleich der Hb A1-Ausgangskonzentrationen von Patienten mit bzw. ohne Glukosurie ergibt keinen signifikanten Unterschied (STUDENT-t-Test), obwohl die Gruppe mit Glukosurie deutlich höher liegt (siehe Tab. 5).

Patienten	n	$\overline{\text{Hb A1}}$	SEM
mit Glukosurie	6	8,5 %	0,7 %
ohne Glukosurie	9	7,4 %	0,3 %
Signifikanz		p>0,05	

Tabelle 5 Der Unterschied der Hb A1-Mittelwerte ($\overline{\text{Hb A1}}$) von adipösen Patienten mit bzw. ohne Glukosurie läßt sich statistisch nicht sichern (STUDENT-t-Test).

Der Vergleich zwischen den Verläufen von Uringlukose und Hb A1-Konzentration ist nicht möglich, weil der Urin mit Rücksicht auf das Pflegepersonal und die Patienten nicht täglich gesammelt wird, so daß eine integrale Beurteilung der Uringlukose nicht möglich ist.

3.3.5. Blutglukose

Die Blutglukosekonzentrationen liegen im Bereich von 46 bis 188 mg/dl. Die Tagesprofilmittelwerte (BZT) liegen zwischen 72,1 und 99,6 mg/dl. Die Abbildung 5 zeigt den Verlauf der BZT-Mittelwerte ($\overline{BZT}$) der Patienten im Vergleich zu dem der Hb A1-Mittelwerte ($\overline{Hb\ A1}$). Die Werte für $\overline{BZT}$ fallen kontinuierlich bis zum Ende der Woche 2 ab und steigen dann wieder an, bleiben aber deutlich unter dem Ausgangswert. Der stärkste Abfall der Hb A1-Mittelwerte liegt zwischen Woche 2 und 3 (von 8,0 auf 7,6 %) und folgt dem stärksten Absinken der $\overline{BZT}$-Werte in der ersten (Absinken um 15 mg/dl) und in der zweiten Woche (Absinken um 13 mg/dl) um eine bzw. zwei Wochen verzögert.

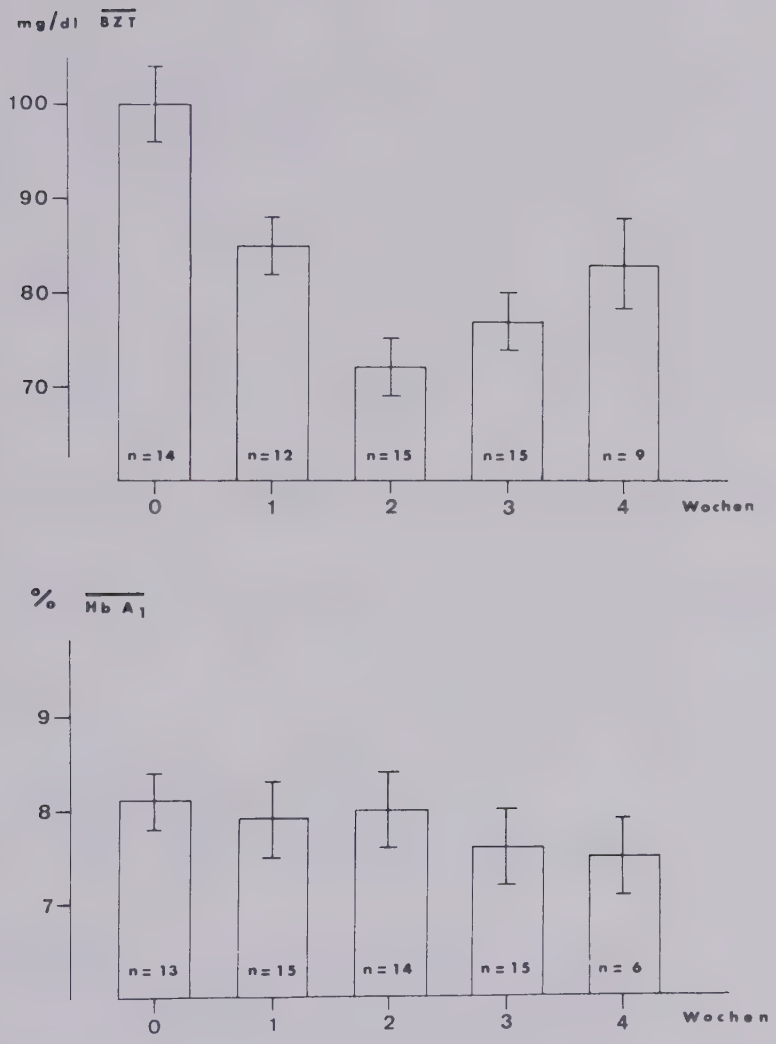


Abbildung 5 Gegenüberstellung der Blutzuckertagesprofil-mittelwerte ($\overline{BZT}$) mit den Hb A1-Mittelwerten ($\overline{Hb\ AI}$) von n adipösen Patienten

3.3.6. Verlauf der Acetacetat-Konzentrationen unter Nulldiättherapie

Die Abbildung 6 zeigt den Anstieg der Konzentrationen von Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat im Vergleich zu den Hb A1-Konzentrationen während der Nulldiät. Das Acetacetat steigt von einem Ausgangswert von 73 $\pm$ 11 µmol/l (M $\pm$ SEM) bei 9 Patienten auf 230 $\pm$ 36 µmol/l (n=17) nach der ersten Woche, nach der zweiten Woche auf 387 $\pm$ 9 µmol/l (n=13). Nach der dritten und vierten Woche bleibt es in dieser Höhe: 386 $\pm$ 11 µmol/l (n=10) bzw. 385 $\pm$ 8 µmol/l (n=4).

3.3.7. Verlauf der ß-Hydroxybutyrat-Konzentrationen unter Nulldiättherapie

Der Ausgangswert vor Beginn der Nulldiät ist 127 $\pm$ 32 µmol/l (M $\pm$ SEM, n=9). Es steigt nach einer Woche auf 1 506 $\pm$ 440 µmol/l (n=17) an, nach zwei auf 3 382 $\pm$ 266 µmol/l (n=13), nach drei auf 3 758 $\pm$ 380 µmol/l (n=10) und nach vier Wochen auf 4 829 $\pm$ 453 µmol/l (n=4). In Abbildung 6 ist der Verlauf der Mittelwerte mit den Acetacetat- und Hb A1-Mittelwertverläufen verglichen.

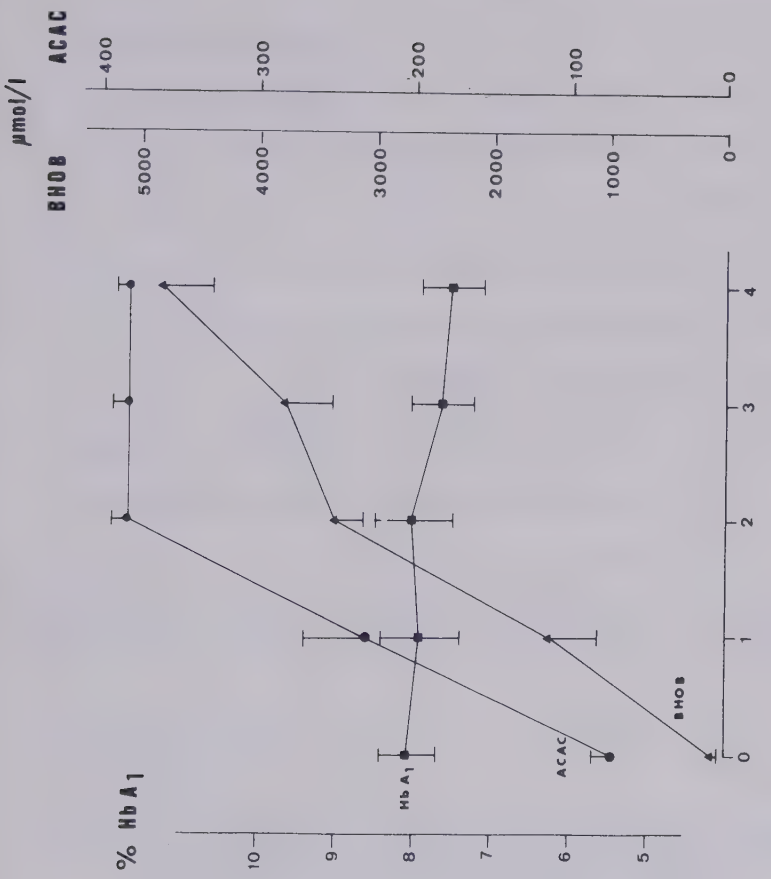


Abbildung 6 Anstieg der Acetacetat- (ACAC) und ß-Hydroxybutyratmittelwerte (BHOB) von 15 adipösen Patienten während der stationären Nulldiättherapie verglichen mit dem geringen Absinken der Hb A1-Mittelwerte (entsprechend Abb. 4 C)

3.3.8. Hb A1 und Cholesterin

Die Korrelationen von Hb A1 mit den Cholesterinkonzentrationen werden für die Wertepaare des Aufnahmetages und des ersten bzw. zweiten Ambulanztermins durchgeführt. Die Korrelationskoeffizienten (r=-0,03, r=-0,20, r=-0,21) sind wegen der geringen Probandenzahl statistisch nicht zu sichern. Daher werden die Patienten global nach der Höhe der ersten Cholesterinkonzentration in eine Gruppe mit Konzentrationen größer 250 mg/dl und in eine Gruppe mit Cholesterinkonzentrationen kleiner 250 mg/dl geteilt und die gemittelten Hb A1-Konzentrationen auf einen Unterschied geprüft, wobei sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied aufzeigen läßt (siehe Tab. 6).

Patienten mit	n	$\overline{\text{Chol.}}$ SEM	$\overline{\text{Hb A1}}$ SEM
Cholesterin 250	7	286 $\pm$ 10	7,7 $\pm$ 0,3
Cholesterin 250	8	204 $\pm$ 10	8,0 $\pm$ 0,6
Signifikanz			p > 0,05

Tabelle 6 Bei adipösen Patienten mit Cholesterinkonzentrationen bei der stationären Aufnahme größer bzw. kleiner 250 mg/dl werden die Hb A1-Mittelwerte ($\overline{\text{Hb A1}}$) auf signifikante Unterschiede geprüft (STUDENT-t-Test).

3.3.9. Hb A1 und Triglyzeride

Die Korrelationen nach obenangegebenem Schema zeigen für die Wertepaare des zweiten Ambulanztermins einen positiven Trend (r=0,67, n=8, p<0,1). Die beiden ersten Korrelationskoeffizienten (r=0,02, r=0,12) sind so gering, daß wieder Patienten mit Triglyzeridkonzentrationen größer bzw. kleiner

170 mg/dl unterschieden werden. Die gemittelten Hb A1-Konzentrationen werden auf einen Unterschied geprüft. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 7 und 8. Während sich für die Konzentrationen bei der stationären Aufnahme kein Unterschied der Hb A1-Konzentrationen sichern läßt, haben die Patienten mit am zweiten Ambulanztermin über 170 mg/dl erhöhten Triglyzeridkonzentrationen an diesem Termin auch signifikant höhere Hb A1-Konzentrationen als die Patienten mit geringeren Triglyzeridkonzentrationen. Bei 6 adipösen Patienten werden bei der stationären Aufnahme Triglyzeridkonzentrationen über 170 mg/dl (von 192 mg/dl bis 468 mg/dl) gefunden, bei 5 dieser Patienten ist auch die Cholesterinkonzentration über 250 mg/dl erhöht.

Patienten mit	n	$\overline{\text{Trigl.}}$ SEM	$\overline{\text{Hb A1}}$ SEM
Trigl. > 170	6	325 $\pm$ 51	7,5 $\pm$ 0,4
Trigl. < 170	9	115 $\pm$ 10	8,1 $\pm$ 0,5
Signifikanz			p > 0,05

Tabelle 7 Der Unterschied der Hb A1-Mittelwerte von adipösen Patienten, die bei der stationären Aufnahme Triglyzeridkonzentrationen größer bzw. kleiner 170 mg/dl haben, läßt sich statistisch nicht sichern (STUDENT-t-Test).

Am ersten Ambulanztermin fällt die leicht erhöhte Triglyzeridkonzentration von 192 mg/dl bei der Patientin Nr. 8 auf. Ihre Triglyzeridkonzentration bei der stationären Aufnahme beträgt 84 mg/dl, das Hb A1 ist jetzt auf 7,0 % gegenüber 6,6 % bei der letzten stationären Bestimmung leicht angestiegen.

Bei der zweiten ambulanten Vorstellung haben 4 von 8

A Triglyzeride >170 mg/dl						
Pat. Nr.	stat.Auf-enthalt (Wochen)	$Trigl._o$	$Trigl._{A2}$	$Hb\ A1_o$	letzte stat. Hb A1-Best.	$Hb\ A1_{A2}$
1	5	436	220	8,6 %	7,6 %	11,0 %
2	4	82	180	7,2 %	7,1 %	12,0 %
5	4	192	220	6,2 %	6,3 %	7,3 %
11	3	314	192	7,5 %	7,1 %	11,1 %

B Triglyzeride < 170 mg/dl						
Pat. Nr.	stat.Auf-enthalt (Wochen)	$Trigl._o$	$Trigl._{A2}$	$Hb\ A1_o$	letzte stat. Hb A1-Best.	$Hb\ A1_{A2}$
3	3	96	74	6,4 %	5,2 %	6,2 %
9	4	192	160	7,8 %	10,4 %	7,1 %
12	3	128	140	7,3 %	7,8 %	8,2 %
13	4	154	106	10,4 %	9,6 %	5,5 %

C Patienten mit	n	$\overline{Trigl.}$ SEM	$\overline{Hb\ A1}$ SEM
Trigl. > 170	4	203 $\pm$ 11	10,4 $\pm$ 1,0
Trigl. < 170	4	120 $\pm$ 19	6,4 $\pm$ 0,6
Signifikanz			$p < 0,05$

Tabelle 8 Hb A1-Konzentrationen am zweiten Ambulanztermin ($Hb\ A1_{A2}$) adipöser Patienten, die am zweiten Ambulanztermin Triglyzeridkonzentrationen größer (A) bzw. kleiner (B) als 170 mg/dl aufweisen, werden mit den Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme ($Hb\ A1_o$) und der letzten stationären Hb A1-Konzentration nach drei bis fünf Wochen Nulldiät verglichen; $Trigl._o$: Triglyzeridkonzentration bei der stationären Aufnahme und am zweiten Ambulanztermin ($Trigl._{A2}$)
C) Die Hb A1-Mittelwerte ($\overline{Hb\ A1}$) der Patienten mit Triglyzeridkonzentrationen größer 170 mg/dl sind signifikant höher, als die der Patienten mit kleineren Triglyzeridkonzentrationen (STUDENT-t-Test).

Patienten über 170 mg/dl erhöhte Triglyzeridkonzentrationen (Tab. 8 A). Bei der Patientin Nr. 1 ist die Konzentration von 436 auf 220 mg/dl gefallen, das Hb A1 jedoch von 7,6 % bei der letzten stationären Bestimmung auf 11,0 % gestiegen. Die Patientin Nr. 2 weist bei der stationären Aufnahme eine Triglyzeridkonzentration von 82 mg/dl und am zweiten Ambulanztermin eine von 180 mg/dl auf. Die Hb A1-Konzentration liegt zuletzt bei 9,2 % (stationär) und bei 12,0 % (ambulant). Bei der Patientin Nr. 5 steigt die Triglyzeridkonzentration von 192 mg/dl auf 220 mg/dl und das Hb A1 von 6,3 % auf 7,2 %. Der Patient Nr. 11 hat bei der stationären Aufnahme eine Triglyzeridkonzentration von 314 mg/dl und am zweiten Ambulanztermin 192 mg/dl. Die Hb A1-Konzentration ist stationär zuletzt 7,6 % und ambulant 11,6 %.

3.3.10 Hb A1 und das relative Körpergewicht

Die Korrelation der Hb A1-Konzentration mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA bei der stationären Aufnahme zeigt die Abbildung 7. Der Korrelationskoeffizient $r=-0,25$ ist nicht signifikant.
Weitere Korrelationen des Hb A1 bei Nulldiätende mit dem relativen Gewicht zu diesem Zeitpunkt ($r=-0,11$, $n=14$), des Hb A1 mit dem jeweiligen relativen Gewicht am ersten bzw. zweiten Ambulanztermin sind ebenfalls nicht signifikant ($r=0,41$, $n=7$ am ersten Ambulanztermin und $r=-0,05$, $n=8$ am zweiten Ambulanztermin). Die Korrelationskoeffizienten sind aufgrund der unterschiedlichen Patientenanzahlen nicht

vergleichbar. Sieben Patienten (Nr. 1, 3, 5, 9, 11, 12, 13) erscheinen zu allen Terminen. In Abbildung 8 ist der Verlauf des mittleren relativen Gewichts mit dem der mittleren Hb A1-Konzentration dargestellt. Während das relative Gewicht von 165 % deutlich auf 149 % abfällt, steigt das Hb A1 geringfügig von 7,8 % um 0,3 % auf 8,1 % an (STUDENT-t-Test, nicht signifikant).

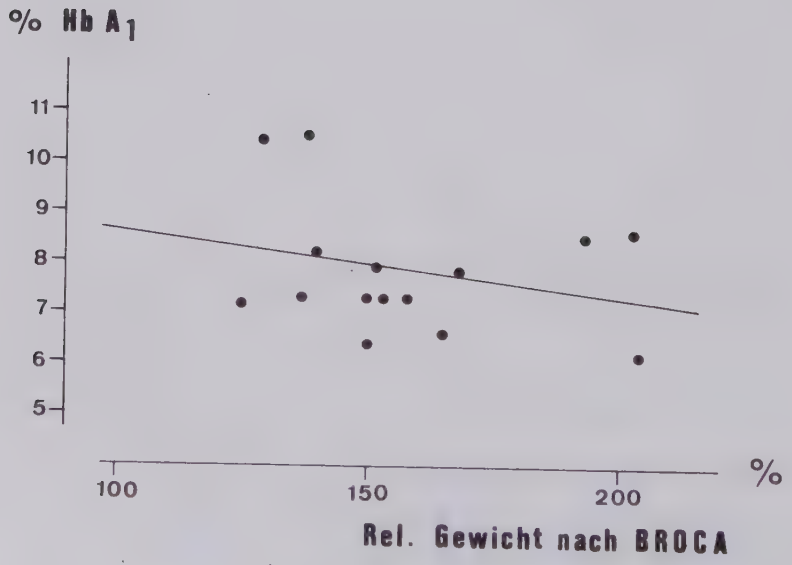


Abbildung 7 Korrelation der Hb A1-Konzentration mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA von 15 Adipösen bei der stationären Aufnahme; $r=-0,25$, $p > 0,05$

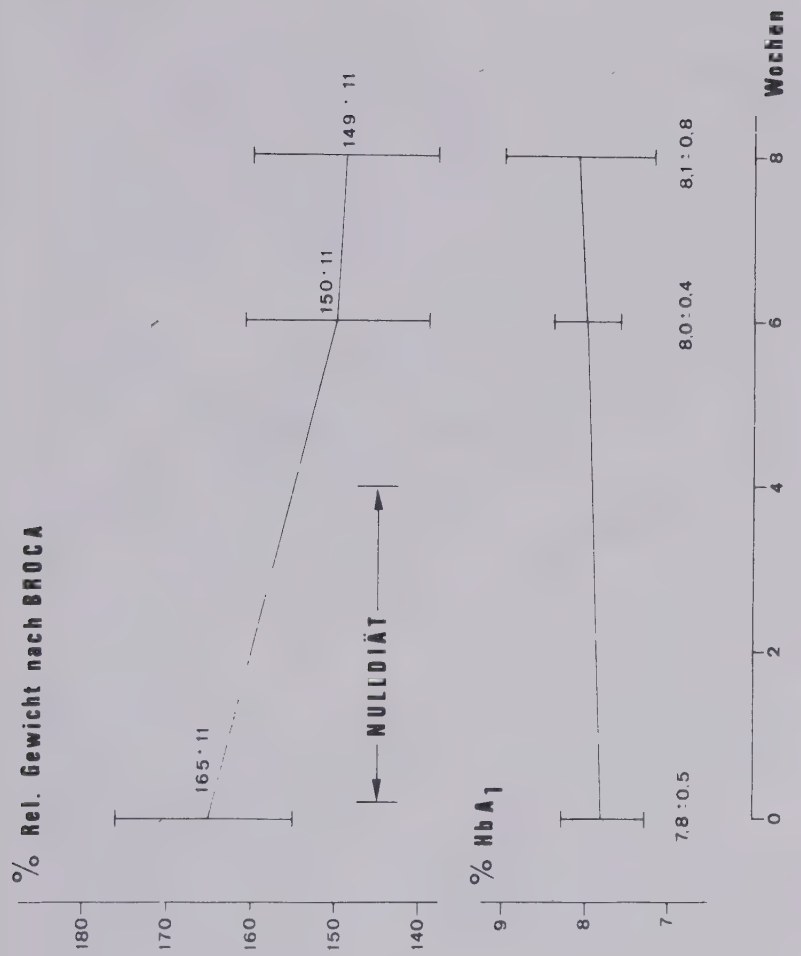


Abbildung 8 Bei 7 adipösen Patienten steigt die Hb A1-Konzentration während der Gewichtsabnahme geringfügig an. Der Anstieg ist jedoch nicht signifikant (STUDENT-t-Test).

3.3.11. Hb A1 und Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure

Die Korrelationen des Hb A1 mit den einzelnen Variablen werden nach dem Versuchsplan (Tabelle 1) durchgeführt. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten lassen sich jedoch wegen der relativ großen Anzahl der Tests bei relativ geringer Zahl von Patienten statistisch nicht sichern, so daß auf ihre Angabe verzichtet wird.
Die Hämoglobinkonzentrationen liegen zwischen 11,8 und 17,1 mg/dl. Der Verdacht, daß Patienten mit hohen Hb A1-Konzentrationen auch hohe Hämoglobin-Gesamtkonzentrationen aufweisen, läßt sich statistisch nicht sichern.
Eine erhöhte Kreatininkonzentration von 1,4 mg/dl (Woche 0) bei Patientin Nr. 11 hat sich bei den ambulanten Untersuchungen auf 1,2 mg/dl gebessert (Hb A1 8,2 % und 7,8 % bzw. 11,1 %).
Die Harnstoffkonzentrationen liegen mit 19 bis 45 mg/dl im Normbereich, das gleiche gilt für die Harnsäurekonzentrationen (3,0 bis 7,9 mg/dl). Die höchste Konzentration weist der Patient mit der Kreatininerhöhung auf, seine Harnsäurekonzentration bessert sich ebenfalls zu den ambulanten Terminen auf 6,2 bzw. 6,5 mg/dl.

3.3.12. Zusammenfassung: Adipöse Patienten

Die 15 adipösen Patienten werden nach dem Ergebnis eines oGTT in drei Gruppen eingeteilt: nichtdiabetischer oGTT (A), eingeschränkte Glukosetoleranz (B) und pathologischer

oGTT im Sinne eines manifesten Diabetes mellitus (C). Die 4 Patienten der Gruppe A haben die niedersten mittleren Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme (7,40 %), während zwischen Gruppe B und C (8,00 bzw. 7,98 %) nahezu kein Unterschied besteht. Insgesamt liegen bei 11 Patienten die Hb A1-Konzentrationen im Verlauf der Beobachtung ein- oder mehrmals oberhalb des Normalbereichs. Im Verlauf der Nulldiät zeigt sich kein einheitliches Verhalten der Hb A1-Konzentrationen. Die Hb A1-Konzentrationen schwanken in den beiden ersten Gruppen relativ kurzfristig von einer Woche zur nächsten, wie z. B. bei Patient Nr. 10 von 6,1 auf 9,1 % Hb A1. In der Gruppe C fallen gleichförmige Verläufe des Hb A1 auf, wobei in Gruppe A der Patient Nr. 8 und in Gruppe B der Patient Nr. 5 ebenfalls einen solchen gleichförmigen Verlauf ohne große Schwankungen zeigen. Es gibt Patienten, die während der Nulldiättherapie ansteigende, absinkende, aber auch gleichbleibende Hb A1-Konzentrationen besitzen. Die Hb A1-Mittelwerte (8,1 $\pm$ 0,3 bzw. 7,5 $\pm$ 0,4 %; M $\pm$ SEM) fallen jedoch bis zur Woche 4 ab und steigen bis zum Zeitpunkt der ambulanten Kontrollen über den Ausgangswert an (8,2 $\pm$ 0,5 bzw. 8,3 $\pm$ 0,8 %). Patienten mit Glukosurie haben eine höhere mittlere Hb A1-Konzentration bei der stationären Aufnahme (8,5 $\pm$ 0,7 %; M $\pm$ SEM) als Patienten ohne Glukosurie (7,4 $\pm$ 0,3 % Hb A1), ohne daß sich dieser Unterschied statistisch sichern läßt. Die Verläufe der Mittelwerte von BZT und Hb A1 zeigen das stärkste Absinken der Blutzuckerkonzentrationen in der ersten und zweiten Woche. Die Hb A1-Konzentrationen erreichen den niedersten Wert um eine bzw. zwei Wochen verzögert, wenn die Blutzuckerkonzentrationen bereits wieder

ansteigen.

Dem geringen Absinken der gemittelten Hb A1-Konzentrationen während der Nulldiät steht ein starkes Ansteigen der gemittelten Acetacetat- und ß-Hydroxybutyratkonzentrationen gegenüber.

Patienten mit Cholesterinkonzentration größer 250 mg/dl bzw. Triglyzeridkonzentration größer 170 mg/dl bei der stationären Aufnahme haben gegenüber den adipösen Patienten mit Normalwerten keine signifikant höheren Hb A1-Konzentrationen. Für 4 Patienten, die am zweiten Ambulanztermin Triglyzeridkonzentrationen größer 170 mg/dl aufweisen, läßt sich gegenüber 4 Patienten mit niederen Triglyzeridkonzentrationen eine höhere mittlere Hb A1-Erhöhung (10,4 $\pm$ 1,0 % gegenüber 6,4 $\pm$ 0,6 %; M $\pm$ SEM) statistisch sichern.

Ein Zusammenhang zwischen dem Grad des Übergewichts, ausgedrückt als relatives Körpergewicht nach BROCA und dem Hb A1 ist nicht erkennbar. Bei 7 Patienten wird der Verlauf von relativem Körpergewicht und Hb A1 (gemittelte Werte) dargestellt. Während der Gewichtsreduktion bleibt das Hb A1 bei diesen Patienten nahezu konstant (7,8 $\pm$ 0,5 %, 8,0 $\pm$ 0,4 % und 8,1 $\pm$ 0,8 % Hb A1; M $\pm$ SEM). Zwischen den Konzentrationen von Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff bzw. Harnsäure und dem Hb A1 sind keine offensichtlichen Zusammenhänge erkennbar.

3.4. Diabetiker

3.4.1. Allgemeine klinische Ergebnisse

Die 10 Typ I-Diabetiker werden 8 bis 33 Tage stationär behandelt, im Mittel 19 Tage, drei weitere Typ II-Diabetiker 22 bis 31 Tage, im Mittel 23 Tage. Bis auf einen Patienten (Nr. 8), der wegen ungeklärter Herz- und Rückenschmerzen eingewiesen wird, werden alle Patienten zur Verbesserung der schlechten diabetischen Stoffwechsellage aufgenommen. Bei einem Patienten (Nr. 11) wird der Typ II-Diabetes durch Messung der körpereigenen Insulinproduktion nach Stimulation mit Glukose, Glukagon und Rastinon bestätigt. Für eine untergewichtige Patientin (Nr. 12, Zustand nach Pankreatektomie bei Pankreaskopfkarzinom) steht neben der Diabeteseinstellung die adäquate Ernährungstherapie im Vordergrund. Ihr Gewicht nimmt von 39,5 kg auf 42,2 kg zu, das Gewichtsdefizit reduziert sich damit von 35 % auf 31 %. Eine übergewichtige Patientin (Nr. 13) reduziert ihr Gewicht in 15 Tagen mit Nulldiät von 76,6 kg auf 68,6 kg, entsprechend 20 % bzw. 7 % Übergewicht. Bei der Entlassung beträgt ihr Gewicht 71,3 kg, entsprechend 11 % Übergewicht. Die Gewichtsabnahme beträgt 5,3 kg. Von den 13 Patienten erscheinen 10 Patienten zu beiden ambulanten Terminen. Der erste Ambulanztermin liegt aus Termingründen nicht bei allen Patienten genau 14 Tage nach der letzten stationären Hb A1-Bestimmung, sondern zwischen 12 und 20 Tagen, durchschnittlich 16 Tage, danach. Der zweite Ambulanztermin liegt im Durchschnitt 15 Tage (14 bis 30 Tage) nach dem ersten.

3.4.2. Verlauf der Hb A1-Konzentrationen

In Abbildung 9 A ist der Verlauf der Hb A1-Konzentrationen jedes Patienten von Beginn der klinischen Beobachtung an dargestellt. Die Hb A1-Konzentrationen zeigen einen Trend zu minimalen Werten am Ende der stationären Beobachtung bzw. bei der ersten ambulanten Kontrolle. Eine Ausnahme bildet der Patient Nr. 8. Er zeigt einen deutlichen Anstieg des Hb A1 von 7,4 % auf 13,0 % am ersten Ambulanztermin. Bis zur zweiten ambulanten Kontrolle steigen die Hb A1-Konzentrationen zum Teil an, einige bleiben gleich oder sinken ab. In Abbildung 9 B wird der Hb A1-Verlauf während der stationären und ambulanten Kontrollen übersichtlich dargestellt. Stationär fallen 8 Werte deutlich ab, ein Wert steigt stark an und 4 bleiben nahezu unverändert. Bis zur ersten ambulanten Kontrolle steigt die Hb A1-Konzentration von 4 Patienten an und bei 5 Patienten sinkt sie ab. Von der ersten zur zweiten Kontrolle steigen 6 Werte deutlich an, 3 fallen ab. In Abbildung 9 C sind die Mittelwerte ($\pm$ SEM) der Hb A1-Konzentrationen aller Patienten im Verlauf von 6 Wochen dargestellt. Wegen der unterschiedlichen Anzahl der Bestimmungen sind sie jedoch nur eingeschränkt vergleichbar. Von 7 Patienten existieren alle Werte (Abb. 9 D). Bei diesen Patienten sinken die Mittelwerte kontinuierlich bis zur ersten ambulanten Kontrolle ab und steigen dann wieder bis zur zweiten ambulanten Kontrolle an (WILCOXON-Test für Paardifferenzen, $p_G > 0,05$). Ein gleichförmiges Verhalten des Hb A1 während und nach

der stationären Diabetesbehandlung für alle Diabetiker ist nicht nachweisbar. Daher soll die Vermutung, daß die Patienten mit den höchsten Hb A1-Konzentrationen infolge der stationären Regulierung des Blutzuckerspiegels abfallende Hb A1-Konzentrationen haben, während die stationäre Behandlung bei Patienten mit einer Hb A1-Konzentration im mittleren und niederen Bereich eine geringere oder keine Auswirkung hat, am Einzelfall untersucht werden (siehe 3.4.5.).

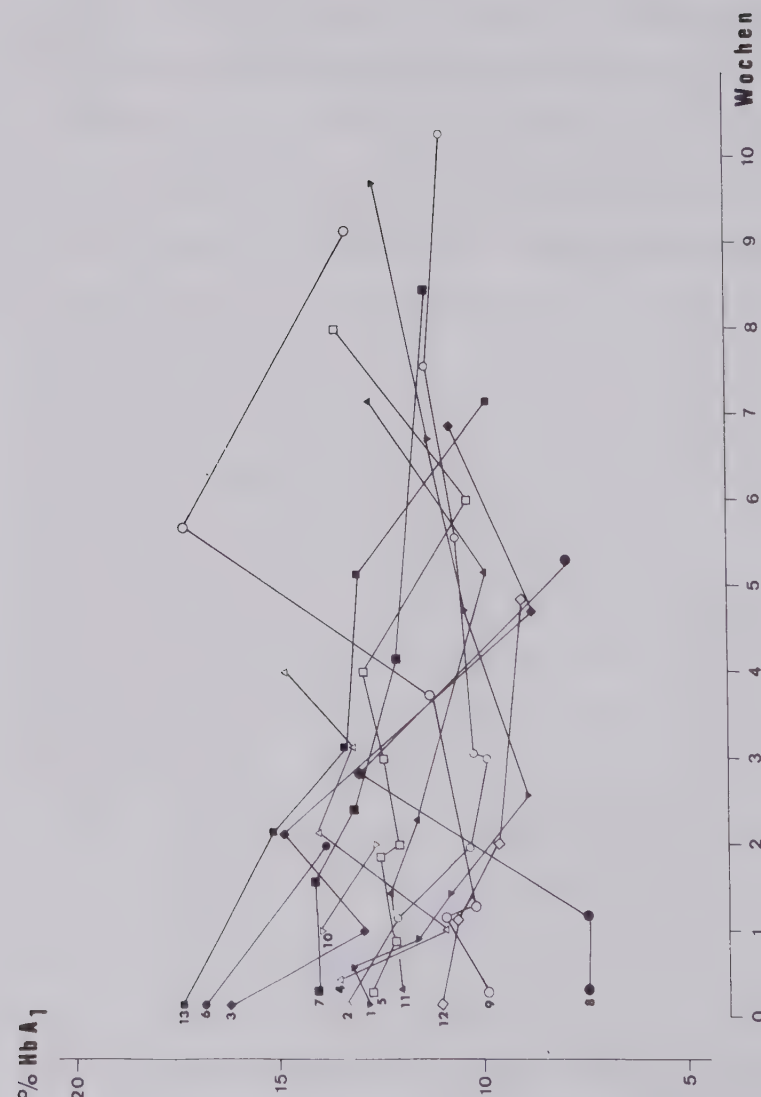


Abbildung 9 A

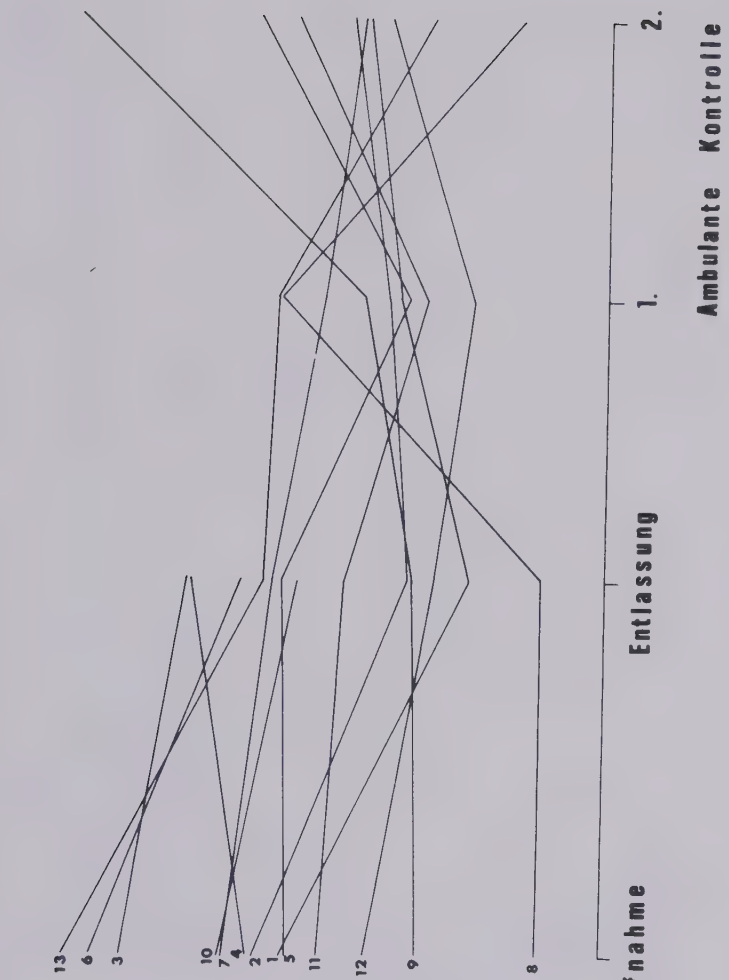


Abbildung 9 B

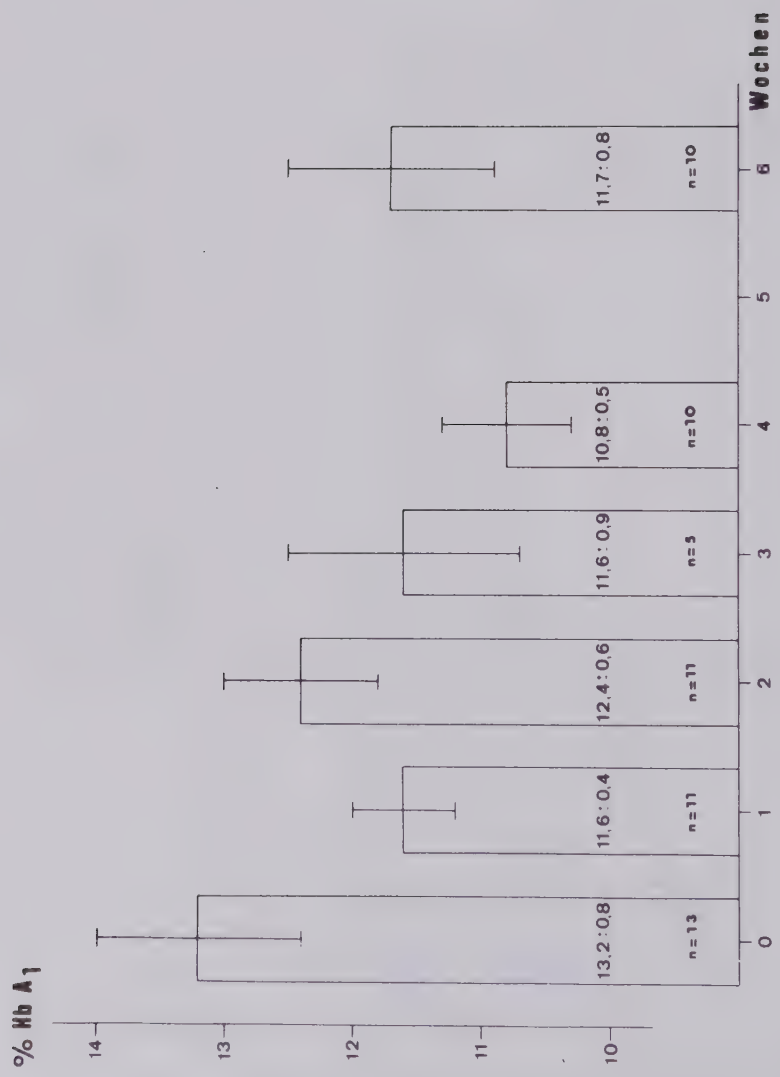


Abbildung 9 C

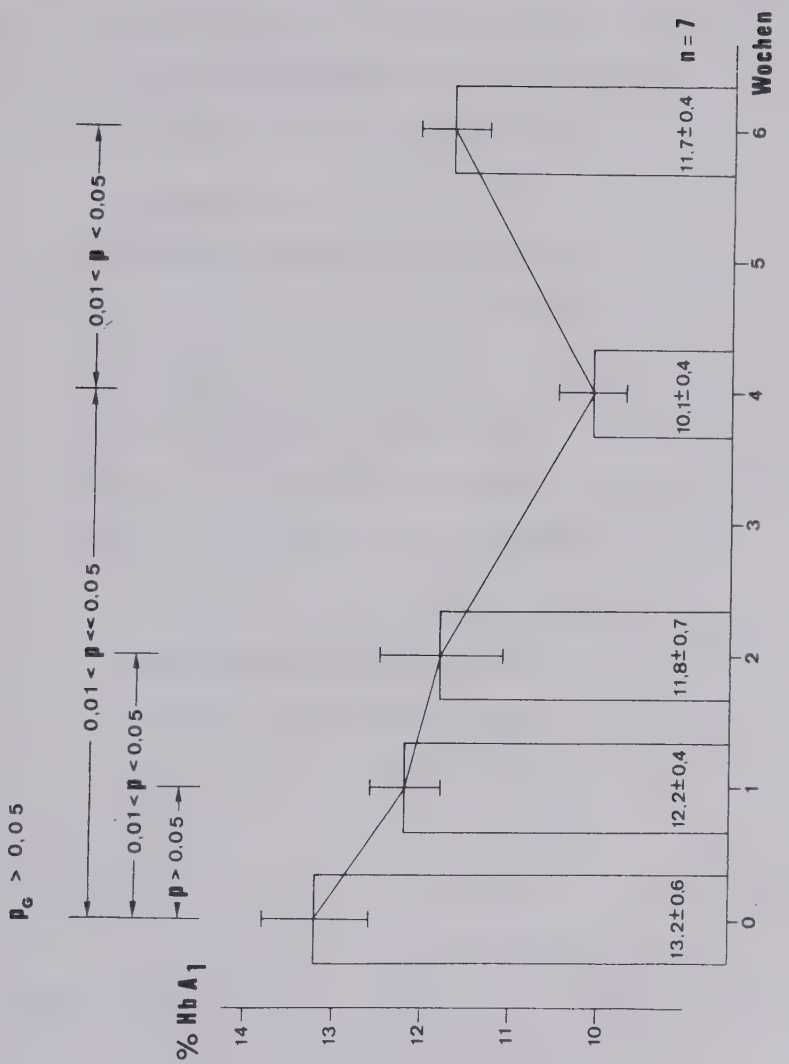


Abbildung 9 D

Abbildung 9 Verlauf der Hb A1-Konzentrationen bei 13 Diabetikern

A) Verlauf der Hb A1-Konzentrationen jedes Patienten (Beobachtungszeit 2 bis 10 Wochen)

B) Hb A1-Konzentrationen bei vier Kontrollen (verbesserte Vergleichbarkeit)

C) Mittelwerte der Hb A1-Konzentrationen $\pm$ SEM im Verlauf (durch unterschiedliche Patientenanzahl nur eingeschränkt vergleichbar)

D) Mittelwerte der Hb A1-Konzentrationen von 7 Patienten im Verlauf: Niederste Hb A1-Konzentration 2 Wochen nach Ende der stationären Behandlung, 2 Wochen später wieder deutliche Erhöhung

3.4.3. Hb A1 und das relative Körpergewicht

Die Hb A1-Konzentration bei der stationären Aufnahme der Diabetiker korreliert nicht mit dem relativen Gewicht ($r=0,07$, $p>0,05$).

3.4.4. Uringlukose

In der Abbildung 10 sind die Werte der Tagesurinzuckerausscheidung (UZT) der 13 diabetischen Patienten im Verlauf dargestellt. Im Vergleich zum Verlauf der Hb A1-Konzentrationen (Abbildung 9 A) können hier zwei Patientengruppen mit verschiedenen UZT-Verläufen getrennt werden. Bei den Patienten Nr. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 fallen die Glukoseausscheidung von einer Höhe bis zu 40 g am Ausgangstag relativ schnell in einer bis zwei Wochen auf Werte unter 10 g, während ihr Hb A1-Verlauf wesentlich inhomogener ist. Bei den Patienten 4, 5 und 12 kommt es erst nach drei bzw. vier Wochen zu einem Absinken der Uringlukose von Werten zwischen 50 bis 100 g auf Werte unter 10 g Uringlukose, die dann auch schnell wieder auf höhere Werte ansteigen. Auch hier ist der Hb A1-Verlauf nicht einheitlich: bei Patient 4 kommt es nach anfänglichem deutlichen Absinken in der vierten Woche sogar zu einer gegenüber dem Ausgangswert erhöhten Hb A1-Konzentration, bei Patient Nr. 5 liegt die tiefste Hb A1-Konzentration in der sechsten Woche, der tiefste Wert für UZT in der vierten Woche, ähnlich wie bei Patient Nr. 12, der den tiefsten UZT-Wert in der Woche 3 und die niederste Hb A1-Konzentration ebenfalls zwei Wochen später in Woche 5

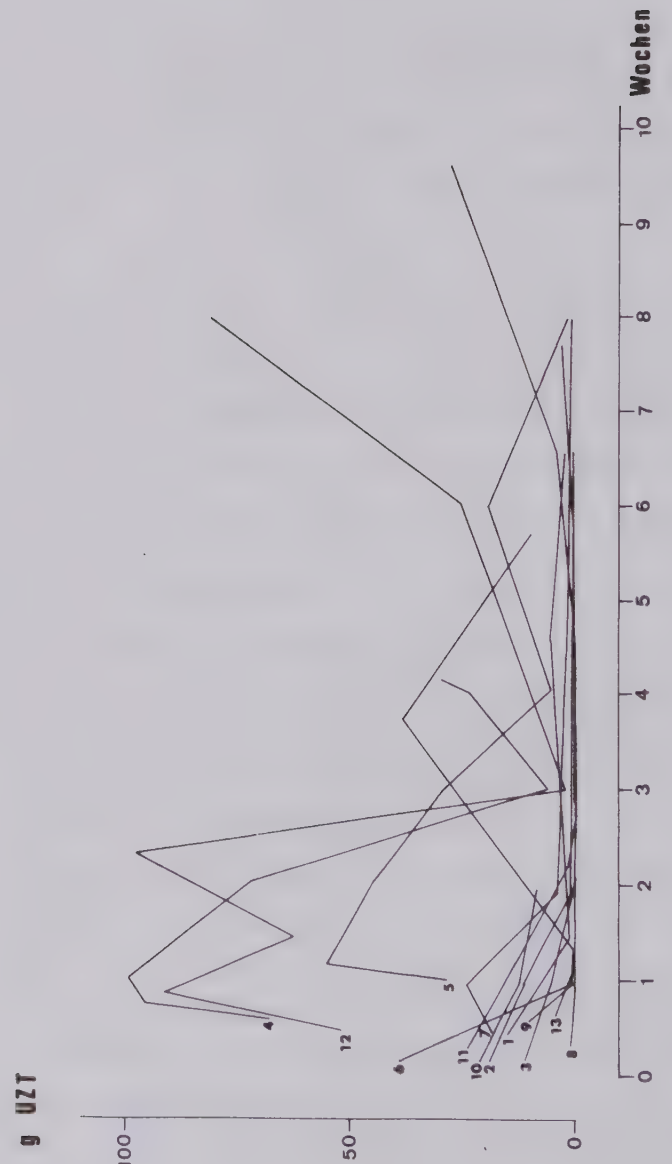


Abbildung 10 Verlauf der täglichen Urinzuckerausscheidung (UZT) von 13 Diabetikern; für den Vergleich mit den Hb A1-Konzentrationen siehe Abb. 9 A und Text.

aufweist.

Für den Vergleich der Hb A1-Ausgangskonzentration der Patienten mit einer maximalen Glukosurie an einem Tag in der ersten stationären Woche größer bzw. kleiner einer willkürlichen Grenze von 39,0 g ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Hb A1-Konzentrationen (Tab. 9).

Patienten mit	n	UZT ± SEM	Hb A1 ± SEM
UZT ≥ 39,0 g	7	65,5 g ± 9,0 g	13,7 % ± 0,8 %
UZT < 39,0 g	6	12,7 g ± 3,9 g	12,5 % ± 1,4 %
Signifikanz			p > 0,05

Tabelle 9 Der Vergleich der Hb A1-Konzentrationen von Patienten mit einer maximalen Glukosurie an einem Tag in der ersten Woche größer bzw. kleiner 39,0 g ergibt keinen signifikanten Unterschied (STUDENT-t-Test).

Aus der Relation Hb A1 zu UZT an einem Tag in der ersten stationären Woche ist kein Zusammenhang erkennbar (Abb.11). Auffällig ist jedoch, daß trotz höherer Glukosurie die Hb A1-Konzentrationen nicht weiter ansteigen.

Die Wochenmittelwerte der Tagesurinzuckerausscheidung ($\overline{UZW}$) fallen kontinuierlich von Woche 1 bis Woche 4 ab. Der größte Abfall liegt zwischen Woche 2 und Woche 3 (Abb. 12). Die große Spannweite von 0 bis 83,7 g und die großen Standardfehler des Mittels in Abbildung 12 zeigen die Inhomogenität des Uringlukoseverlaufs an. Das Hb A1 sinkt ab der zweiten Woche ebenfalls kontinuierlich.

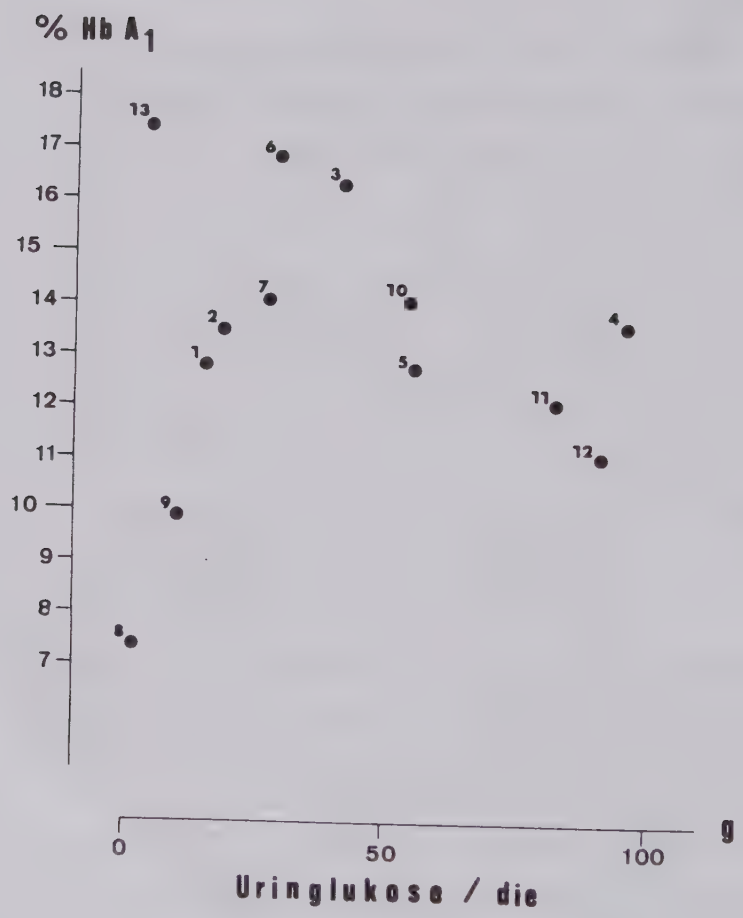


Abbildung 11 Relation der Hb A1-Konzentration zur maximalen Glukosurie an einem Tag in der ersten stationären Woche von 13 Diabetikern.
Die Hb A1-Konzentrationen steigen trotz wesentlich höherer Glukosurie (Nr. 4, 11, 12) nicht weiter an.

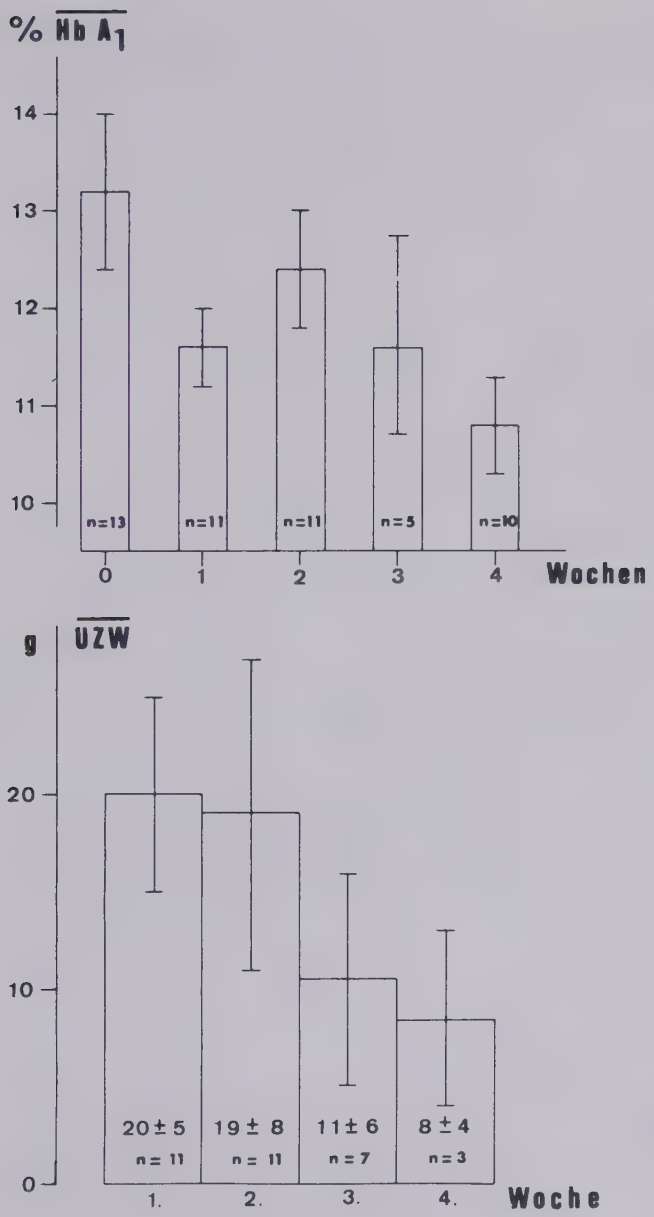


Abbildung 12 Absinken der Wochenmittelwerte der Urinzuckerausscheidung (UZW) von n Diabetikern im Vergleich zum Absinken der Hb AI-Konzentrationen (entsprechend Abb. 9 D)

In Abbildung 13 wird für einzelne Patienten das Verhalten der gemittelten Urinzuckerwerte (UZW) untersucht und mit dem Verhalten der Hb A1-Konzentrationen verglichen. Von der Woche 1 bis zur Woche 2 fallen bei den Patienten 3, 6, 10 und 11 die Urinzuckerwerte ab. Bei den Patienten 4, 9 und 12 steigen sie an. Den absinkenden Werten für UZW bei Nr. 3, 6, 10 und 11 stehen auch absinkende Hb A1-Konzentrationen gegenüber: bis zur zweiten Woche relativ geringe Rückgänge bei Nr. 3, 5, 6, 10, 11 und 12 und deutliche Rückgänge bis zum ersten Ambulanztermin bei Nr. 3, 5, 11 und 12.

Bei den Patienten Nr. 4 und 9 steigen die Werte für UZW sowie die Hb A1-Konzentrationen der zweiten Woche und des ersten Ambulanztermins. Nur bei Patient Nr. 12 steht dem allerdings geringen UZW-Anstieg (37,9 g auf 44,4 g) zweimal ein Absinken des Hb A1 gegenüber.

Abbildung 13 Die Hb A1-Konzentrationen verhalten sich entsprechend den an- bzw. absteigenden Werten für UZW (Wochenmittelwert der täglichen Urinzuckerausscheidung). Die deutlichsten Entsprechungen erscheinen zwei Wochen verzögert zur Woche 4.

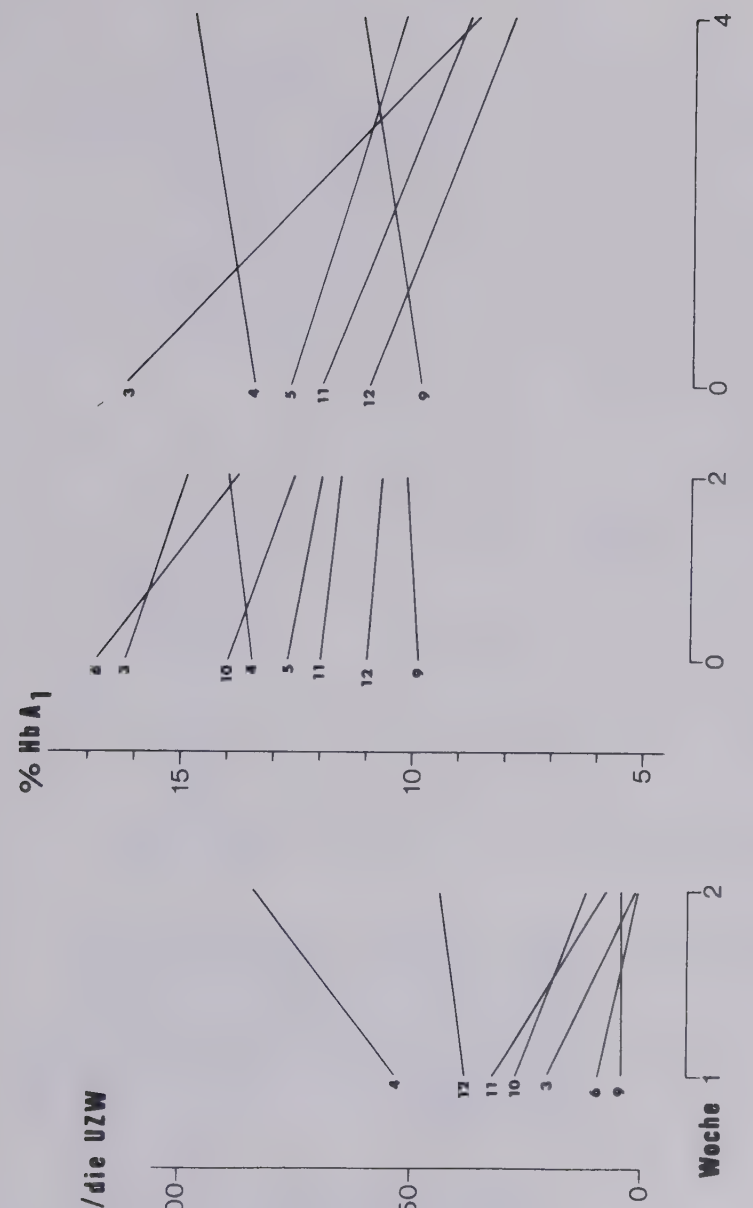


Abbildung 13

3.4.5. Blutglukose

Die Mittelwerte der Blutzuckertagesprofile ($\overline{BZT}$) an den Hb A1-Abnahmetagen jeder Woche fallen von 223 $\pm$ 21 mg/dl (M von n=13 Patienten $\pm$ SEM) bei der stationären Aufnahme auf 203 $\pm$ 23 mg/dl (n=12) nach einer Woche, nach zwei Wochen auf 173 $\pm$ 13 mg/dl (n=12) ab (Abb. 14 oben).Bei den Patientinnen Nr. 4 und Nr. 5 ist auch nach vier Wochen noch die BZT über 200 mg/dl erhöht.

Die Mittelwerte des BZW jedes Patienten in einer Woche ($\overline{BZW}$) fallen ebenfalls ab (Abb. 14 unten).

Bei 13 Patienten fällt der Wert für $\overline{BZW}$ von 202 $\pm$ 18 mg/dl in der ersten Woche auf 176 $\pm$ 17 mg/dl (n=12) in der zweiten und 161 $\pm$ 7 mg/dl (n=8) in der dritten Woche ab.

Wie in Abbildung 14 dargestellt, folgt das größte Absinken des Hb A1-Mittelwertes im Vergleich zum $\overline{BZT}$- und $\overline{BZW}$-Absinken, um eine bzw. zwei Wochen verzögert, nachdem das Hb A1 zur ersten Woche statistisch nicht signifikant abgesunken und zur zweiten Woche wieder angestiegen ist.

Abbildung 14 Mittelwerte von Blutzuckertagesprofilen ($\overline{BZT}$ $\pm$ SEM, oberer Bildteil) und Mittelwerte aus 4 bis 7 Tagesprofilmittelwerten einer Woche ($\overline{BZW}$ $\pm$ SEM, unterer Bildteil) von 13 Diabetikern im Vergleich zum Verlauf der Hb A1-Mittelwerte ($\overline{Hb\ A1}$ $\pm$ SEM, Mitte): der größte $\overline{Hb\ A1}$-Abfall folgt 1 bis 2 Wochen auf das größte Absinken für $\overline{BZT}$ und $\overline{BZW}$.

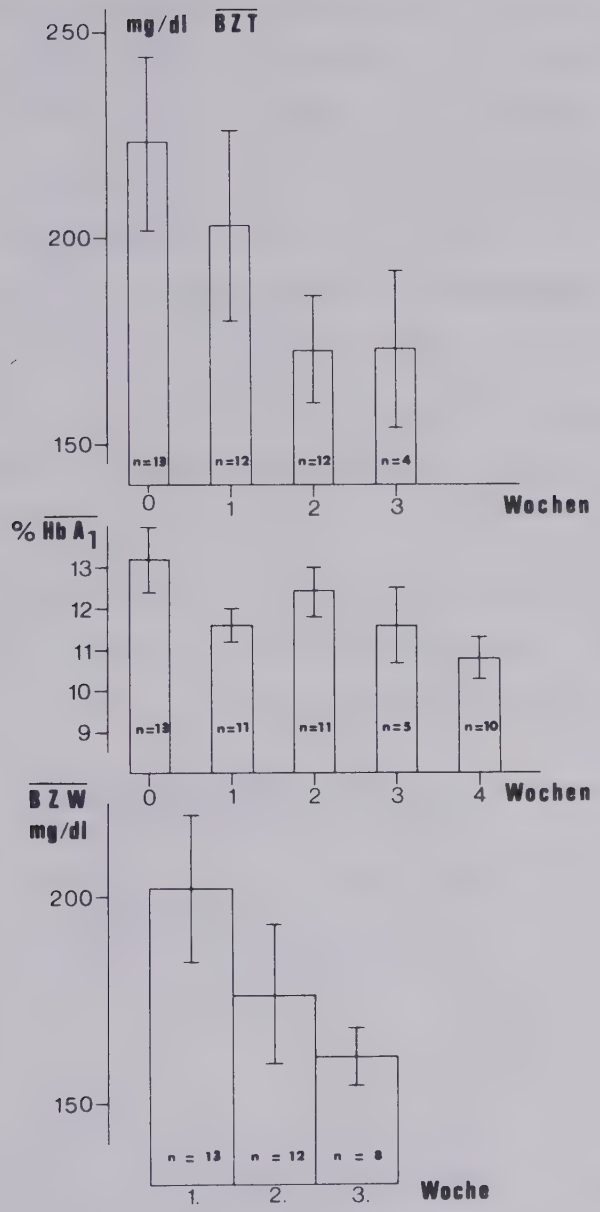


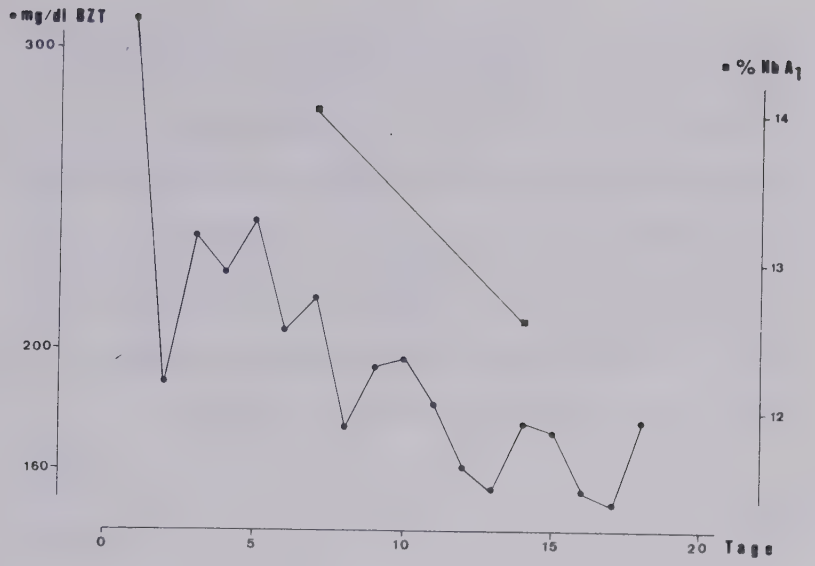
Abbildung 14

Im folgenden werden die Verläufe der Blutzuckertagesprofilmittelwerte (BZT) im Vergleich zum Hb A1-Verlauf für jeden Patienten einzeln dargestellt, um den Zusammenhang von Hb A1 mit den BZT-Werten zu verdeutlichen.
Die Abbildung 15 oben zeigt das gleichförmige Absinken von BZT und Hb A1 (von 14,0 % auf 12,6 %) während der stationären Diabetesbehandlung einer 25-jährigen Typ I-Diabetikerin (Nr. 10). Aus den zwei Hb A1-Bestimmungen ist der zeitliche Zusammenhang zu den BZT-Werten nicht eindeutig zu erkennen, weil der BZT sowohl während als auch schon eine Woche vor der ersten Hb A1-Bestimmung stark absinkt. Wie bei Patientin Nr. 10 fallen bei dem 19-jährigen Typ I-Diabetiker (Nr. 6) sowohl BZT und Hb A1 (von 16,8 % auf 13,8 %) während der stationären Behandlung gleichzeitig ab (Abb. 15 unten). Beide Patienten erschienen nicht zu den ambulanten Kontrollterminen.

Abbildung 15 BZT- und Hb A1-Verlauf während der stationären Diabetesbehandlung von zwei Typ I-Diabetikern

oben: Patientin Nr. 10 (25 Jahre)
unten: Patient Nr. 6 (19 Jahre)

Bei beiden Patienten fallen BZT und Hb A1 gleichzeitig ab.



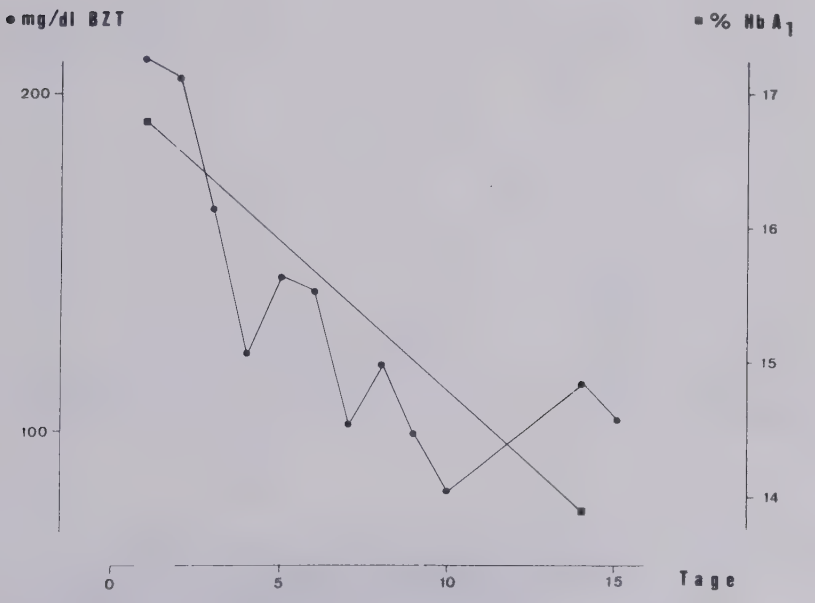


Abbildung 15

Bei den folgenden drei Patienten (Nr. 3, 7 und 13) sinkt das Hb A1 kontinuierlich über 8 bis 10 Wochen.

Die BZT-Werte des 21-jährigen Typ I-Diabetikers (Nr. 3) bilden Mitte der ersten Behandlungswoche einen Gipfel und Mitte der zweiten ein Tal (Abb. 16). Diesem Verlauf folgt das Hb A1 verzögert. Nach anfänglichem Absinken Ende der ersten Woche steigt das Hb A1 entsprechend dem BZT-Gipfel um fast zwei Wochen verzögert an. Die niedrigste Hb A1-Konzentration folgt nach 3 Wochen auf das BZT-Tal.

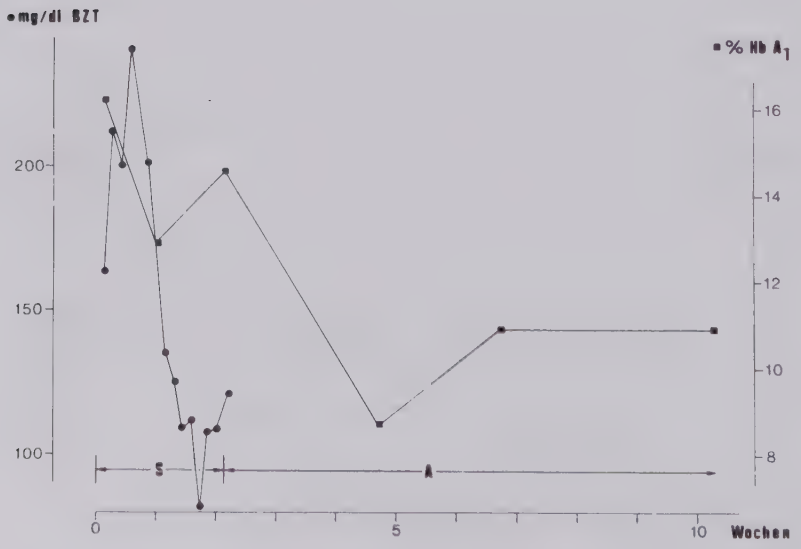


Abbildung 16 BZT- und Hb A1-Verlauf eines 21-jährigen Typ I-Diabetikers (Patient Nr. 3); Hb A1-Gipfel und Tal folgen um zwei bzw. drei Wochen verzögert auf BZT-Gipfel bzw. Tal.

Die Blutzuckerkonzentrationen bleiben bei Patient Nr. 7 (35-jähriger Mann mit Typ I-Diabetes) über eine Woche lang im Bereich von 250 mg/dl und fallen erst in der zweiten Woche stark ab (Abb. 17). Das Hb A1 steigt bis Mitte der zweiten Woche leicht an (14,0 % bzw. 14,1 %), fällt dann aber gleichzeitig mit dem Absinken der BZT-Werte von Anfang der dritten Woche bis sechs Wochen später deutlich ab, ohne aber 11 % zu unterschreiten.

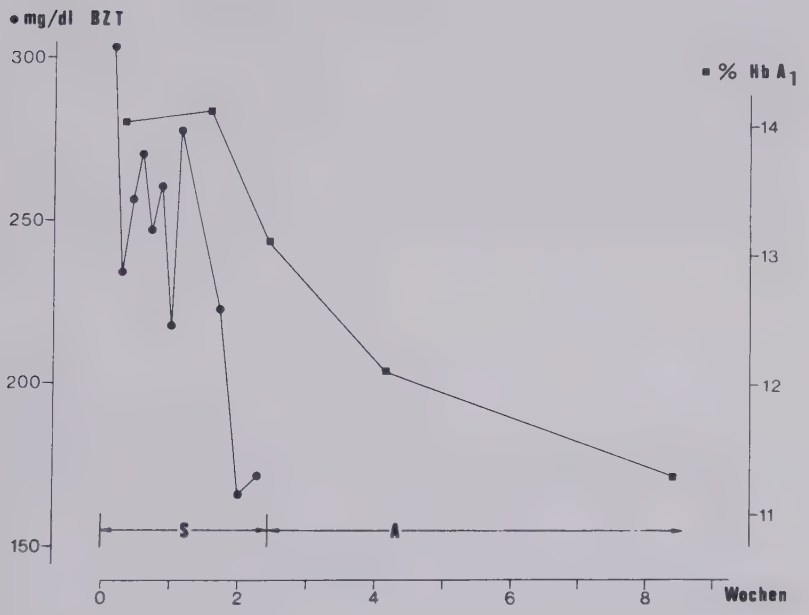


Abbildung 17 BZT- und Hb A1-Verlauf eines 35-jährigen Typ I-Diabetikers (Patient Nr. 7); bei hohen BZT-Werten in der ersten Woche bleibt auch das Hb A1 hoch und fällt dann gleichzeitig aber 6 Wochen prolongiert mit den BZT-Werten ab.

Die Patientin mit Diabetes mellitus Typ II b Nr. 13 (55 Jahre) hat während ihrer Nulldiät ideale Blutzuckerkonzentrationen (BZT: 105 und 122 mg/dl; BZW: 129 und 83 mg/dl) und das Hb A1 fällt kontinuierlich von 17,4 %, 15,1 %, 13,2 %, 13,0 % auf 9,8 % nach acht Wochen (54 Tage). Die Abbildung 18 zeigt den genauen Verlauf der Tagesprofilmittelwerte der Patientin (BZT) im Vergleich zum Hb A1. Den niederen BZT-Werten während der Nulldiät folgt ein deutlicher Anstieg kurz nach Beendigung der Nulldiät, der durch die Neueinstellung des Diabetes kompensiert wird. Der nahezu lineare Abfall des Hb A1 verzögert sich in dem auf den BZT-Gipfel folgerden Zeitraum von zwei Wochen und bleibt fast konstant (13,2 % bzw. 13,0 %). Erst vier Wochen nach den letzten niederen stationären BZT-Werten ist das Hb A1 nochmals stark bis auf 9,8 % abgesunken.

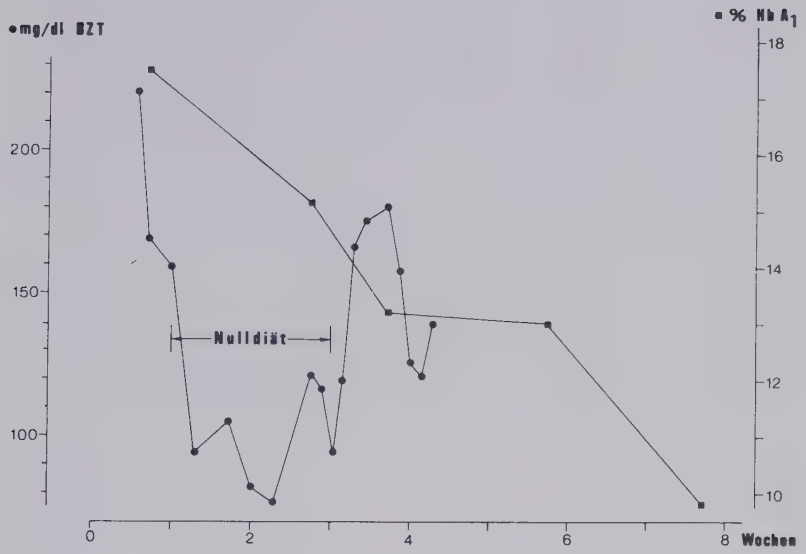


Abbildung 18 BZT- und Hb A1-Verlauf bei einer 55-jährigen Patientin mit Diabetes mellitus Typ II b (Patient Nr. 13) während und nach der stationären Nulldiät; das sonst kontinuierliche Absinken des Hb A1 stagniert im Zeitraum von 14 Tagen nach kurzzeitiger Verschlechterung der Blutglukosekonzentrationen nach Nulldiätende.

Die folgenden vier Patienten (Nr. 1, 2, 11 und 12) haben ähnliche Verläufe. Sie haben zunächst eine abfallende Hb A1-Konzentration, die aber bis zur letzten ambulanten Untersuchung wieder deutlich ansteigt. Zu dieser Gruppe gehört die 27-jährige Diabetikerin (Nr. 1), deren BZT-Werte zwar stark schwanken, deren Hb A1 innerhalb drei Wochen jedoch deutlich von 13,0 % auf 8,9 % absinkt. Die stark schwankenden BZT-Werte der Patientin (Abb. 19) stehen in keinem offensichtlichen Zusammenhang mit dem starken Absinken der Hb A1-Konzentrationen während der stationären Diabetesbehandlung. Die ambulanten Kontrollen zeigen einen kontinuierlichen Wiederanstieg des Hb A1, der nach 6 Wochen den Ausgangswert fast erreicht.

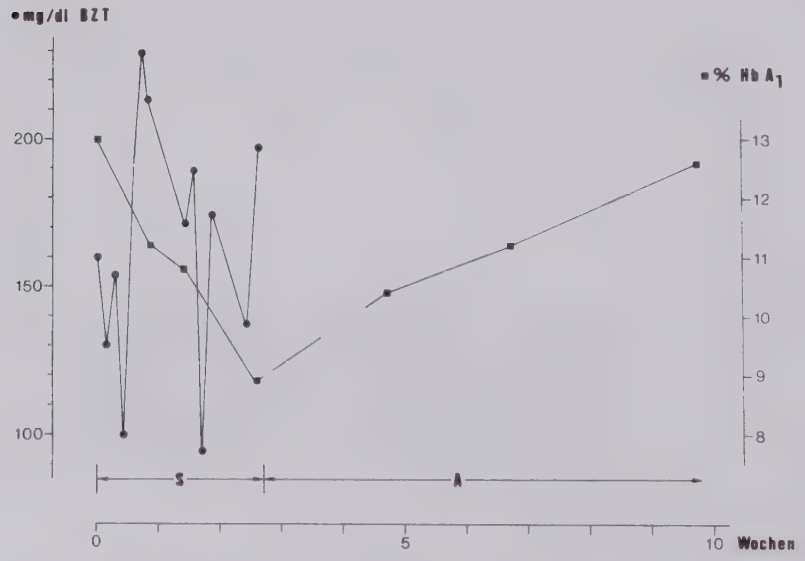


Abbildung 19 Verläufe der Hb A1-Konzentrationen und der stark schwankenden BZT-Werte stehen in keinem offensichtlichen Zusammenhang. Die 27-jährige Typ I-Diabetikerin (Patient Nr. 1) erreicht 7 Wochen nach der Klinikentlassung wieder das Hb A1-Niveau von vor der Behandlung.

Bei Patient Nr. 2, einem 23-jährigen Typ I-Diabetiker, fällt das Hb A1 in der ersten und zweiten Woche stark, bis zur dritten nur noch geringfügig ab. Dem geringen Absinken der Hb A1-Konzentration gehen ein bis zwei Wochen zuvor sehr hohe BZT-Werte um 300 mg/dl voraus (Abb. 20). Zu den ambulanten Kontrollen steigt das Hb A1 mäßig zunächst auf 10,7 %, dann auf 11,5 % an. Etwa ein Jahr später hat der Patient wieder ein Hb A1 von 10,3 %.

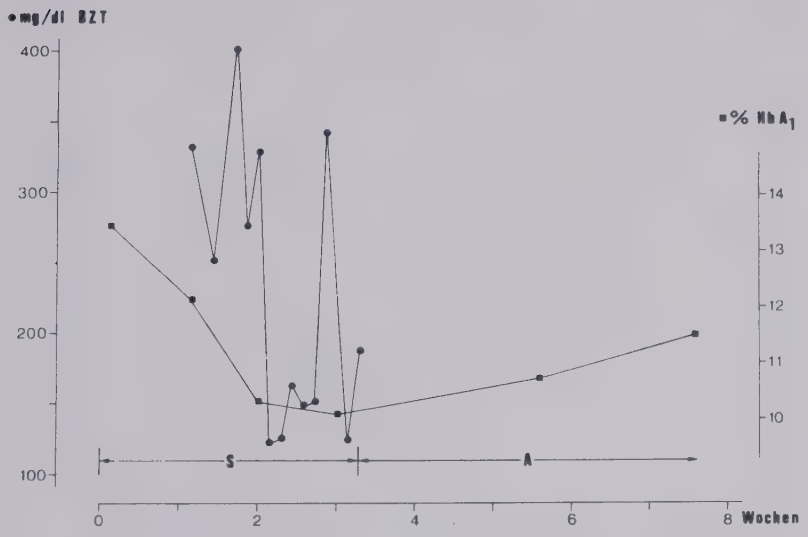


Abbildung 20 BZT- und Hb A1-Verlauf eines 23-jährigen Typ I-Diabetikers (Patient Nr. 2); deutlicher Abfall der Hb A1-Konzentration während der stationären Behandlung (S) mit Wiederanstieg bei den ambulanten Kontrollen (A) stehen in keinem offensichtlichen Zusammenhang zu den BZT-Werten.

Die BZT-Werte von Patient Nr. 11 (44-jähriger Türke mit neuentdecktem Typ II-Diabetes mellitus) steigen zu Beginn der stationären Behandlung innerhalb der ersten vier Tage noch kontinuierlich an und bleiben noch zwei Wochen relativ hoch, während es erst daran anschließend zu einer dauerhaften Erniedrigung kommt (Abb. 21). Das Hb A1 bleibt daher nicht überraschend sogar bis zum achten Tag noch gleich (12,0 bzw. 12,3 %). Dann erst sinkt es kontinuierlich ab. Das niederste Hb A1 tritt zwei Wochen nach den niedersten BZT-Werten auf. Bis zum zweiten Ambulanztermin ist der Ausgangswert jedoch wieder überschritten (12,7 %).

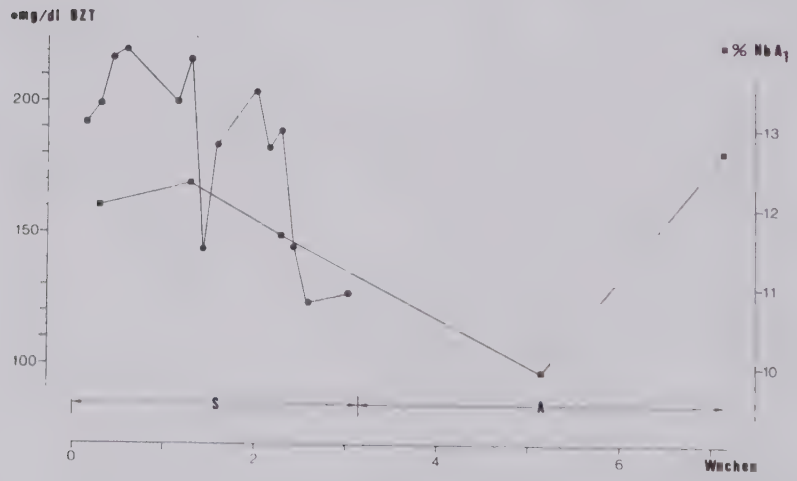


Abbildung 21 BZT- und Hb A1-Verlauf eines 44-jährigen Patienten (Nr. 11) mit neu entdecktem Typ II-Diabetes mellitus; bei initial hohen und sogar steigenden BZT-Werten fällt auch die Hb A1-Konzentration bis zur ersten Woche nicht ab, erst mit fallen BZT-Werten fällt auch das Hb A1 bis zum niedersten Wert am ersten Ambulanztermin, dann Wiederanstieg über Ausgangshöhe.

Die Patientin Nr. 12 (47 Jahre) mit pankreatogenem Diabetes hat zwar schwankende, aber deutlich von anfangs hohen BZT-Werten (bis zu 360 mg/dl in der ersten Woche) abfallende Glukosekonzentrationen (Abb. 22). Die Hb A1-Konzentrationen fallen ebenfalls von der ersten bis zur zweiten Woche gering, bis zur dritten Woche aber stark und bis zum ersten Ambulanztermin nochmals stark ab. Am zweiten Ambulanztermin ist es wieder auf 10,7 % angestiegen.

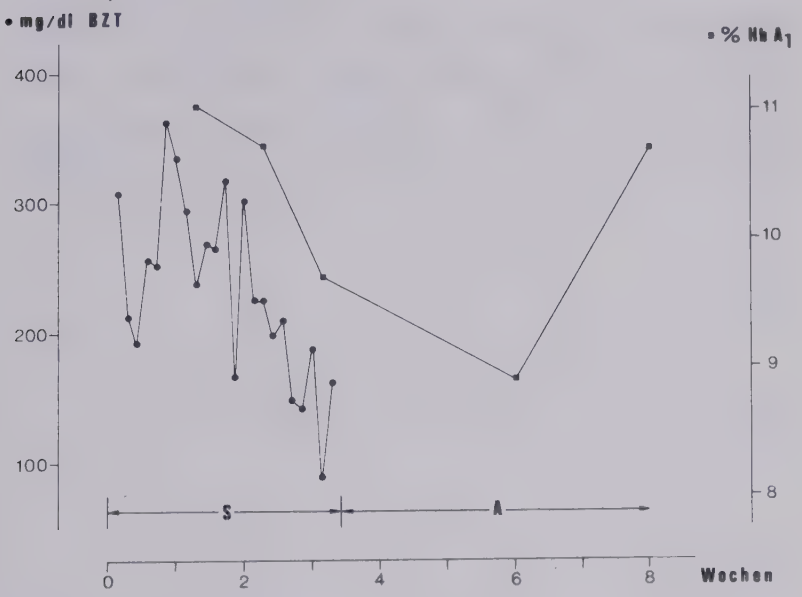


Abbildung 22 BZT- und Hb A1-Verlauf einer 47-jährigen Patientin mit sekundärem Diabetes mellitus (Patientin Nr. 12); die BZT-Werte fallen von sehr hohen Ausgangswerten deutlich ab, das Hb A1 beginnt schon gleichzeitig abzusinken, der niederste Wert ist jedoch erst 16 Tage nach Ende der stationären Behandlung erreicht, Wiederanstieg zum zweiten Ambulanztermin.

Die beiden Patienten Nr. 4 und Nr. 5 zeigen schon während des Klinikaufenthaltes ab- und ansteigende Hb A1-Konzentrationen. Die Patientin Nr. 4 (17 Jahre, schwereinstellbarer Typ I-Diabetes mellitus) demonstriert während der ersten zwei Wochen einen gegensätzlichen Verlauf von BZT und Hb A1 (Abb. 23). Während die BZT-Werte noch sehr hoch sind, fällt das Hb A1 stark ab (13,5 % bzw. 10,9 %) und steigt dann, während die BZT-Werte absinken, wieder deutlich an. Bis zum Ende der dritten Woche fällt es dann, zusammen mit den BZT-Werten noch einmal von 14,0 % auf 13,1 %, steigt dann aber zur vierten Woche auf 14,8 %, während auch die BZT-Werte wieder auf ein Niveau von 250 mg/dl angestiegen sind. Die Patientin erscheint nicht zu ambulanten Kontrollen.

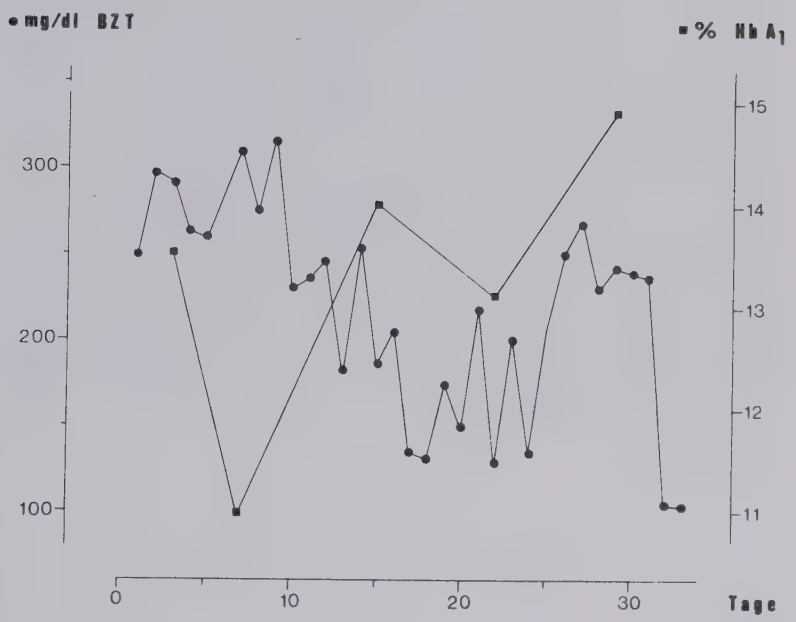


Abbildung 23 BZT- und Hb A1-Verlauf einer 17-jährigen schwereinstellbaren Typ I-Diabetikerin (Patientin Nr. 4); kein offensichtlicher Zusammenhang.

Auch die Typ I-Diabetikerin Nr. 5 (19 Jahre) ist schwer einstellbar, wie die Abbildung 24 mit den sehr stark schwankenden Werten für BZT zeigt. In den ersten drei Tagen fallen die BZT-Werte erheblich ab und das Hb A1 sinkt im Vergleich dazu ebenfalls bis zum sechsten Tag deutlich, bis zum vierzehnten Tag jedoch nur noch unwesentlich, da es im Verlauf der zweiten Woche wieder zu sehr starken BZT-Anstiegen kommt. Der Hb A1-Anstieg in der dritten, und in der vierten Woche sogar bis über den Ausgangswert, ist nicht einem einzelnen BZT-Gipfel zuzuordnen. Auch das starke Absinken der Hb A1-Konzentration bis zum ersten Ambulanztermin steht nicht offensichtlich in einem Zusammenhang mit den vorausgehenden BZT-Tälern. Das Hb A1 ist am zweiten Ambulanztermin sogar wieder über den höchsten stationären Wert erhöht.

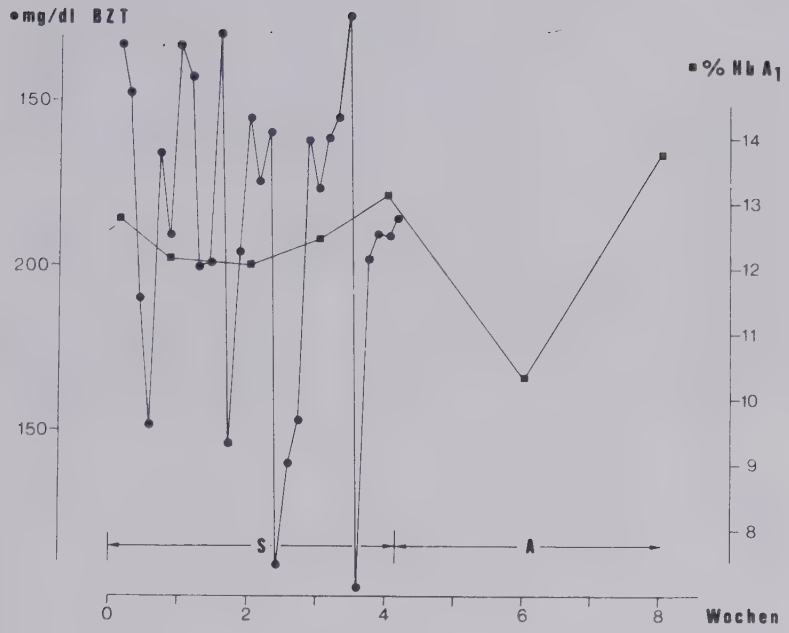


Abbildung 24 BZT- und Hb A1-Verlauf einer schwereinstellbaren 18-jährigen Typ I-Diabetikerin (Patient Nr. 5);
kein offensichtlicher Zusammenhang.

Die beiden letzten Patienten (Nr. 8 und Nr. 9) haben bei Beginn der Beobachtungszeit relativ niedere Hb A1-Konzentrationen, die im weiteren Verlauf ansteigen. Die Verläufe unterscheiden sich daher von allen anderen. Der Patient Nr. 8, ein 46-jähriger Typ I-Diabetiker, der sehr gut eingestellt ist und nur wegen ungeklärter Schmerzen aufgenommen wurde, hat die niedersten Blutzucker- und Hb A1-Konzentrationen aller Patienten. Der extreme Anstieg des Hb A1 von 7,4 % auf 13,0 % innerhalb von zwei Wochen (Abb. 25) wird auf mangelndes Einhalten der Diät in der Vorweihnachtszeit zurückgeführt, da der Wert im Januar (zweiter Ambulanztermin) wieder auf 7,9 % gefallen ist. Die Bestimmung des hohen Wertes wurde wiederholt und bestätigt.

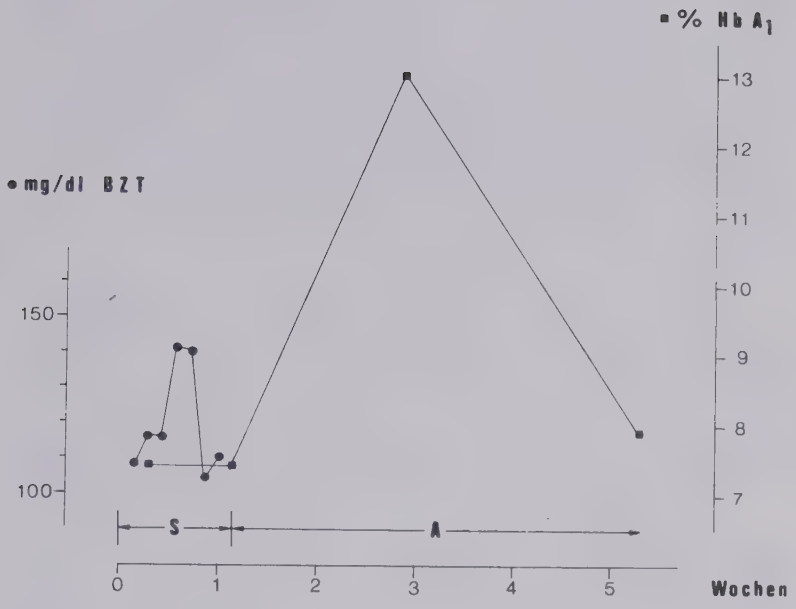


Abbildung 25 BZT- und Hb A1-Verlauf eines gut eingestellten 46-jährigen Typ I-Diabetikers (Patient Nr. 8), der nicht zur Diabeteseinstellung in die Klinik kam; Hb A1-Gipfel wird auf mangelnde Diät in der Vorweihnachtszeit zurückgeführt.

Der Patient Nr. 9 (38 Jahre, Typ I-Diabetes) zeigt einen BZT-Anstieg unter stationären Bedingungen in der zweiten Woche und gleichzeitig einen Anstieg des Hb A1 von 9,9 % auf 10,6 % (Abb. 26). Der Sprung von 11,2 % auf 17,3 % Hb A1 vom ersten zum zweiten Ambulanztermin veranlaßte uns, die Hb A1-Konzentration nach weiteren drei Wochen zu kontrollieren. Dabei hatte sich das Hb A1 auf 13,3 % gebessert.

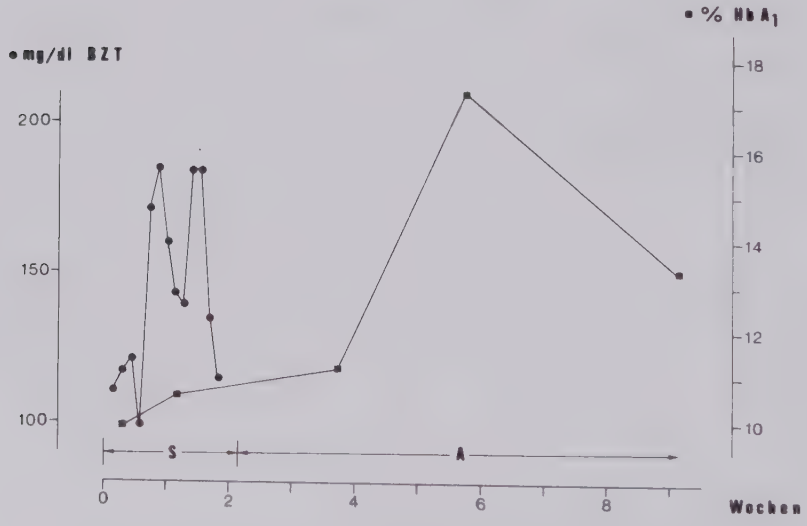


Abbildung 26 BZT- und Hb A1-Verlauf eines 38-jährigen Typ I-Diabetikers (Patient Nr. 9); starker BZT-Anstieg in der zweiten Woche mit gleichzeitigem leichten Hb A1-Anstieg, starker Anstieg bis zur zweiten ambulanten Kontrolle.

3.4.6. Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat

Wegen der großen Streuung der Konzentrationen wird auf die Darstellung des Mittelwertverlaufs verzichtet. Statt dessen werden die Acetacetat- und ß-Hydroxybutyratkonzentrationen jedes einzelnen Patienten als Funktion das Hb A1 dargestellt und die Korrelationskoeffizienten berechnet (Abb. 27).
Die Ketonkörperkonzentrationen sind bei zwei Patienten stark erhöht. Der juvenile Diabetiker Nr. 7 hat Acetacetatkonzentrationen von 152 und 153 µmol/l (Woche 0 bzw. 1) und ß-Hydroxybutyratkonzentrationen von 454 und 507 µmol/l (Woche 0 bzw. 1). Seine Werte für BZT und Hb A1 sind in dieser Zeit ebenfalls sehr hoch (vgl. Abb. 17). Bei der Patientin Nr. 12 mit dem sekundären Diabetes mellitus sind die Acetacetatkonzentrationen 342, 99 und 187 µmol/l (Woche 0, 1 bzw.2), die ß-Hydroxybutyratkonzentrationen 856 (nicht abgebildet), 233 und 280 µmol/l. Dies sind die höchsten Konzentrationen, die von den Diabetikern erreicht werden. Die Werte für BZT und Hb A1 sind von Woche 0 bis zur Woche 2 ebenfalls hoch (vgl. Abb. 22).
Die Mittelwerte der Acetacetatkonzentrationen fallen von 112 $\pm$ 42 µmol/l (M $\pm$ SEM; n=7) bei der ersten Bestimmung auf 88 $\pm$ 10 µmol/l (n=10) nach einer Woche und 62 $\pm$ 19 µmol/l (n=8) nach zwei Wochen ab. Die Mittelwerte der ß-Hydroxybutyratkonzentrationen fallen ebenfalls ab, von 243 $\pm$ 116 µmol/l (n=7; Woche 0) auf 168 $\pm$ 44 µmol/l (n=10) nach der ersten Woche und auf 87 $\pm$ 30 µmol/l (n=8) nach der zweiten.

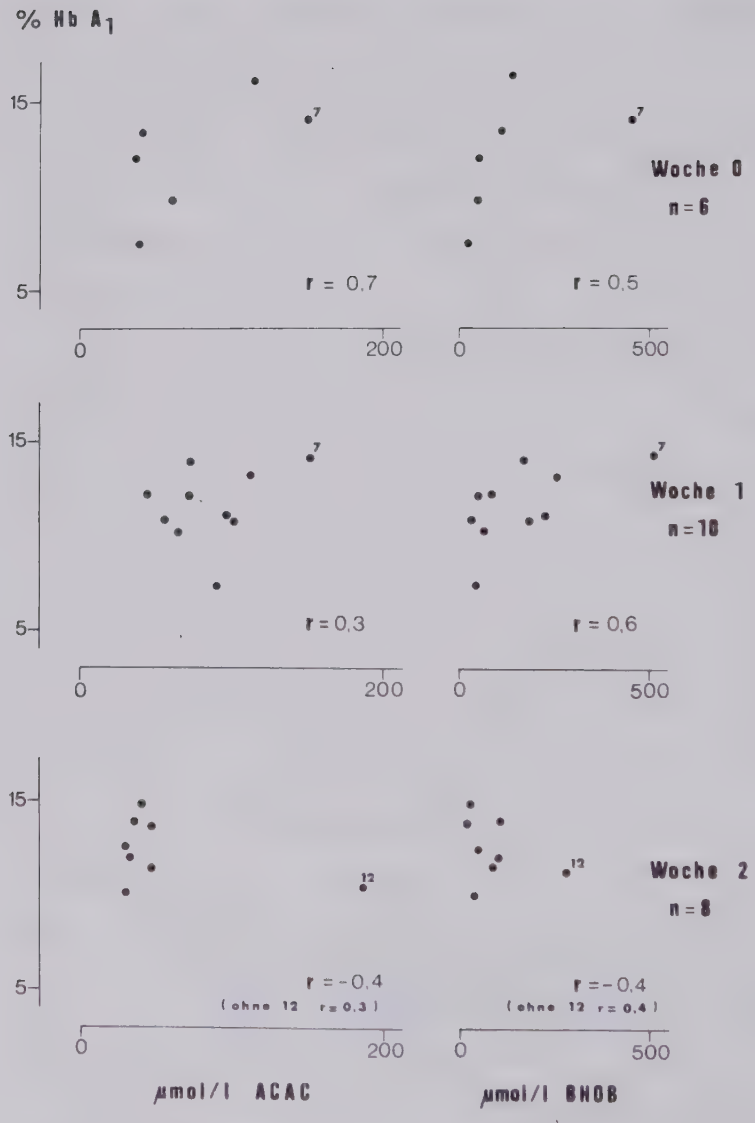


Abbildung 27

Abbildung 27 Acetacetat- (ACAC) und ß-Hydroxybutyrat- (BHOB) Konzentrationen von n Diabetikern als Funktion des Hb A1 im Verlauf der stationären Diabeteseinstellung (Woche 0, 1 und 2);
die Korrelationskoeffizienten r sind für $p > 0,05$ nicht signifikant.
Während sich die ketoacidotische Stoffwechsellage im Laufe der stationären Behandlung (mit Ausnahme bei der Patientin Nr. 12) bessert (Abnahme der horizontalen Streuung von Woche 0 bis zur Woche 2), bleibt die Streuung der Hb A1-Konzentrationen (vertikale Streuung) erhalten.

Die Korrelationen in Abbildung 27 sind in Woche 0 und 1 positiv, jedoch nur für das ß-Hydroxybutyrat in Woche 1 zeigt sich ein positiver Trend ($p<0,1$). Nach der zweiten Woche sind die Korrelationen, durch die hohen Konzentrationen der Patientin Nr. 12, negativ. Das Bild der Woche 2 zeigt für beide Ketonkörperkonzentrationen relativ konstante Werte, während das Hb A1 der einzelnen Patienten stärker variiert.

3.4.7. Hb A1 und Cholesterin

Die mittlere Cholesterinkonzentration beträgt bei der stationären Aufnahme 227 $\pm$ 13 mg/dl (M $\pm$ SEM; n=13), am ersten Ambulanztermin 229 $\pm$ 7 mg/dl (n=5) und am zweiten Ambulanztermin 233 $\pm$ 15 mg/dl (n=6). Bei der stationären Aufnahme ist die Cholesterinkonzentration bei den Patienten Nr. 1, 3, 7 und 13 größer als 250 mg/dl. Der Mittelwert des Hb A1 dieser Patienten liegt signifikant über dem der Restgruppe mit Cholesterinkonzentrationen kleiner als 250 mg/dl (STUDENT-t-Test, $p< 0,05$; siehe Tab. 10 A), aber es ist keine signifikant positive Korrelation des Hb A1 mit den Cholesterinkonzentrationen nachweisbar ($r=0,2$, $p > 0,05$).

Am ersten Ambulanztermin besitzt die Patientin Nr. 13 eine Cholesterinkonzentration von 253 mg/dl, ihr Hb A1 ist 13,0 %. Weitere vier Patienten (Nr. 7, 8, 9 und 11) weisen Konzentrationen unter 250 mg/dl auf: 227, 236, 220 und 209 mg/dl, entsprechend der Reihenfolge der

Patienten. Ihr Hb A1 ist 12,1, 13,0, 11,2 und 9,9 %. Die Korrelation des Hb A1 mit den Cholesterinkonzentrationen aller 5 Patienten ist signifikant positiv ($r=0,9$, $p<0,05$). Bei der zweiten ambulanten Kontrolle besitzen drei Patienten Cholesterinkonzentrationen größer und drei Patienten kleiner als 250 mg/dl. Der Mittelwert der Hb A1-Konzentration ist für die Patienten mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen nicht signifikant größer (Tab. 10 B). Die Konzentrationen betragen im einzelnen für die Patienten Nr. 7, 8 und 11 210, 230 und 172 mg/dl bzw. 11,3 %, 7,9 % und 12,7 % und für Nr. 9, 12 und 13 273, 259 und 256 mg/dl bzw. 17,3 %, 10,7 % und 9,8 %. Hierfür ist keine signifikante Korrelation mehr nachweisbar ($r=0,3$, $p>0,05$).

A Bei der stationären Aufnahme			
Patienten mit	n	$\overline{\text{Chol.}} \pm \text{SEM}$	$\overline{\text{Hb A1}} \pm \text{SEM}$
Cholesterin > 250	4	284 ± 10	15,1 ± 1,0
Cholesterin < 250	9	202 ± 11	12,3 ± 0,9
Signifikanz			p < 0,05

B Am zweiten Ambulanztermin			
Patienten mit	n	$\overline{\text{Chol.}} \pm \text{SEM}$	$\overline{\text{Hb A1}} \pm \text{SEM}$
Cholesterin > 250	3	263 ± 5	12,6 ± 2,4
Cholesterin < 250	3	204 ± 17	10,6 ± 1,4
Signifikanz			p > 0,05

Tabelle 10 Bei Diabetikern mit einer Cholesterinkonzentration bei der stationären Aufnahme (A) und am zweiten Ambulanztermin (B) größer bzw. kleiner 250 mg/dl werden die Hb A1-Mittelwerte ($\overline{\text{Hb A1}}$) auf signifikante Unterschiede geprüft (STUDENT-t-Test).

3.4.8. Hb A1 und Triglyzeride

Eine signifikante positive Korrelation der Hb A1-Konzentrationen mit den Triglyzeridkonzentrationen besteht weder bei der stationären Aufnahme (r=0,3, n=13) noch bei der ersten (r=-0,8, n=5) und zweiten (r=-0,09, n=8) ambulanten Kontrolle. Die mittlere Triglyzeridkonzentration beträgt bei der stationären Aufnahme 156 ± 25 mg/dl (n=13), am ersten Ambulanztermin 168 ± 41 mg/dl (n=5) und am zweiten Ambulanztermin 143 ± 16 mg/dl (n=6). In Tabelle 11 werden die Mittelwerte der Hb A1-Konzentrationen von Patienten

verglichen, die bei der stationären Aufnahme Triglyzeridkonzentrationen größer bzw. kleiner als 170 mg/dl aufweisen. Die mittlere Hb A1-Konzentration unterscheidet sich nicht signifikant. Am ersten und am zweiten Ambulanztermin bietet nur der Patient Nr. 11 erhöhte Triglyzeridkonzentrationen (324 bzw. 214 mg/dl am ersten bzw. zweiten Ambulanztermin). Der Verlauf seiner Hb A1-Konzentration (siehe Abb. 21) ist am ersten und zweiten Ambulanztermin 9,9 % und 12,7 %. Die Patienten Nr. 7, 8, 9 und 13 weisen am ersten Ambulanztermin und mit Patient Nr. 12 zusammen am zweiten Ambulanztermin normale Triglyzeridkonzentrationen auf, die nicht im Zusammenhang zu ihren Hb A1-Konzentrationen stehen, denn der Patient Nr. 8 hat mit einem Serumtriglyzeridspiegel von 143 mg/dl am zweiten Ambulanztermin ein sehr niederes Hb A1 von 7,9 % während Patient Nr. 9 mit einer Triglyzeridkonzentration von 116 mg/dl ein Hb A1 von 17,3 % hat.

Patienten mit	n	$\overline{\text{Trigl.}} \pm \text{SEM}$	$\overline{\text{Hb A1}} \pm \text{SEM}$
Trigl. > 170	4	269 ± 23	13,6 ± 1,4
Trigl. < 170	9	106 ± 9	13,0 ± 1,0
Signifikanz			p > 0,05

Tabelle 11 Die Hb A1-Mittelwerte ($\overline{\text{Hb A1}}$) von Diabetikern, die bei der stationären Aufnahme Triglyzeridkonzentrationen größer bzw. kleiner als 170 mg/dl haben, unterscheiden sich nicht signifikant (STUDENT-t-Test).

3.4.9. Korrelationen der Hb A1-Konzentrationen mit Ergebnissen früherer Untersuchungszeitpunkte

Um die zeitliche Abhängigkeit des Hb A1 von den vorausgehenden integrierten Glukosekonzentrationen im Blut nachzuweisen, werden die Hb A1-Konzentrationen mit den vorausgegangenen auf Hyperglykämie bzw. Glukosurie basierenden Parametern der Stoffwechseleinstellung (BZT, BZW und UZT, UZW) korreliert. Zunächst werden die Hb A1-Konzentrationen vom zweiten Ambulanztermin mit allen vorausgehenden Glukoseparametern korreliert, im folgenden die Hb A1-Konzentrationen des ersten Ambulanztermins mit allen vorausgehenden, dann die der dritten stationären Woche mit den vorausgehenden und so weiter. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 12. Die höchsten positiven Korrelationskoeffizienten finden sich für die Korrelationen der Hb A1-Konzentration des zweiten Ambulanztermins (Amb. 2) mit den Parametern der dritten stationären Woche, die vier Wochen (durchschnittlich 32 Tage) vor der Hb A1-Bestimmung liegt (Tab. 12 A). Die niederen Hb A1-Konzentrationen des ersten Ambulanztermins korrelieren am engsten mit den zwei Wochen zuvor gemessenen Blutzuckertagesprofilmittelwerten (BZT der Woche drei, r=0,44, Tab. 12 B). Die hohen negativen Korrelationskoeffizienten in Tabelle 12 B weisen auf den extremen Unterschied zwischen den niederen Hb A1-Konzentrationen am ersten ambulanten Kontrolltermin und den hohen Glukosekonzentrationen, vor allem zu Beginn der stationären Behandlung hin. Die Hb A1-Konzentrationen der zweiten ambulanten Kontrolle korrelieren mit den UZT-Werten

der dritten stationären Woche am besten ($r=0,91$, $p<0,05$). Der Korrelationskoeffizient ist jedoch nicht signifikant, weil die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit größer als 5 % ist. Der zeitliche Abstand zwischen diesen beiden Untersuchungszeitpunkten beträgt 4 Wochen.

A Hb A1 (2. Ambulanztermin)

Woche	BZT	n	BZW	n	UZT	n	UZW	n
0	-0,12	10			0,12	8		
1	-0,11	9	0,02	10	-0,18	8	0,02	7
2	-0,08	9	0,20	9	-0,11	9	-0,12	6
3	0,52	5	0,40	6	0,91 ($p<0,05$)	5	0,10	5

B Hb A1 (1. Ambulanztermin)

Woche	BZT	n	BZW	n	UZT	n	UZW	n
0	-0,26	10			-0,63	8		
1	-0,38	9	-0,47	10	-0,47	8	-0,80 ($p<0,05$)	7
2	-0,29	9	-0,36	9	-0,46	9	-0,45	6
3	0,44	5	-0,56	6	-0,19	5	-0,71	5

C Hb A1 (Woche 3)

Woche	BZT	n	BZW	n	UZT	n	UZW	n
0	0,07	6			-0,75	5		
1	-0,21	6	-0,11	6	-0,42	5	-0,23	3
2	-0,30	6	-0,17	6	-0,27	6	-0,06	4
3			-0,29	6			-0,47	5

D Hb A1 (Woche 2)								
Woche	BZT	n	BZW	n	UZT	n	UZW	n
0	-0,06	12			-0,27	10		
1	-0,45	12	-0,19	12	-0,45	10	-0,37	8
2			-0,43	12			-0,04	9

E Hb A1 (Woche 1)								
Woche	BZT	n	BZW	n	UZT	n	UZW	n
0	0,25	11			0,11	9		
1			0,17	11			0,27	8

Tabelle 12 Korrelationskoeffizienten (r) und Anzahl der Wertepaare (n) der Korrelationen Hb A1 des zweiten Ambulanztermins (A), des ersten Ambulanztermins (B), der stationären Woche 3 (C), der Woche 2 (D) und der Woche 1 (E) mit den Glukoseparametern Blutzuckertagesprofilmittelwert (BZT), Mittelwert der Tagesprofile einer Woche (BZW), Tagesurinzuckerausscheidung (UZT) und mittlere Urinzuckerausscheidung einer Woche (UZW). Die Korrelationskoeffizienten sind nicht signifikant ($p_G > 0,05$).

3.4.10. Hb A1 und Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure

Die Korrelationen des Hb A1 mit den Konzentrationen von Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure werden nach dem Schema der Versuchsdurchführung (Tab. 1) erstellt. Sie ergeben jedoch keine annähernd signifikanten Zusammenhänge. Die Hämoglobinkonzentrationen liegen zwischen 13,5 und 16,5 g/dl im Normalbereich. Der Patient Nr. 2 hat eine für Männer relativ zu niedere Konzentration von 13,6 g/dl bei

der stationären Aufnahme. Das Hb A1 ist zu diesem Zeitpunkt mit 13,4 % deutlich erhöht. Die Hämoglobin-Konzentration normalisiert sich im Laufe von 7 Wochen (14,9 g/dl) und das Hb A1 sinkt auf 10,9 %. Der Patient hat jedoch 4 Wochen zuvor ein niedrigeres Hb A1 von 10,2 % erreicht.
Alle Kreatininkonzentrationen liegen im Normalbereich und reichen von 0,5 mg/dl bis 1,1 mg/dl. Ein Zusammenhang mit dem Hb A1 ist nicht feststellbar.
Die Harnstoffkonzentration der Patientin Nr. 1 ist bei der stationären Aufnahme mit 49 mg/dl leicht erhöht. Das Hb A1 ist zu diesem Zeitpunkt 12,8 %. Sieben Wochen später werden nahezu dieselben Konzentrationen gemessen: Harnstoff 49 mg/dl, Hb A1 12,6 %. Der Patient Nr. 11 besitzt Harnstoffkonzentrationen von 46 mg/dl (Woche 0) und 51 mg/dl (Amb. 1) bzw. 53 mg/dl (Amb. 2), wobei die Konzentrationen bei den ambulanten Kontrollen etwas erhöht sind. Die Hb A1-Konzentrationen zur selben Zeit 12,0 (Woche 0), 9,9 (Amb. 1) und 12,7 % (Amb. 2) stehen in keinem offensichtlichen Zusammenhang damit, denn auch der Patient Nr. 7 mit den niedersten Harnstoffkonzentrationen (20, 22 und 23 mg/dl) weist Hb A1-Konzentrationen von 14,0 % (Woche 0) und 12,1 % (Amb. 2) auf.
Die Harnsäurekonzentrationen liegen zwischen 2,4 (Patient Nr. 6, Woche 0, Hb A1 16,8 %) und 7,2 mg/dl bei Patient Nr. 9 (Woche 0, Hb A1 9,9 %). Der letzte Patient bietet am zweiten Ambulanztermin eine Harnsäurekonzentration von 5,4 mg/dl, das Hb A1 beträgt im Vergleich dazu 11,2 %.

3.4.11. Zusammenfassung: Diabetiker

Die Hb A1-Konzentration von 13 Diabetikern beträgt bei der stationären Aufnahme 13,2 ± 0,6 % (M ± SEM) und reicht von 7,4 % bis 17,4 %. Bei 9 Patienten fällt das Hb A1 bis zum Ende der stationären Behandlung ab, bei einem bleibt es gleich und bei 3 Patienten steigt es an. Die einzelnen Verläufe sind unter 3.4.5. dargestellt und erläutert. Dabei zeigt sich bei 10 von 13 Diabetikern entweder ein gleichzeitiges oder ein bis zu 3 Wochen verzögertes gleichsinniges Verhalten des Hb A1 gegenüber dem Verlauf der Blutzuckertagesprofilmittelwerte (BZT).
Die Korrelationen des Hb A1 mit den vorausgehenden Variablen BZT, BZW, UZT und UZW ergeben die engsten Zusammenhänge mit den Glukoseparametern, die zwischen 2 und 4 Wochen vor einer Hb A1-Bestimmung liegen, ohne daß sich diese Zusammenhänge statistisch sichern lassen.
Die höchsten Korrelationen des Hb A1 mit den Acetacetat- und ß-Hydroxybutyratkonzentrationen, die sich bei der stationären Aufnahme und nach einer Woche zeigen (ACAC: r=0,7, r=0,3; BHOB: r=0,5, r=0,6), sind nicht signifikant.
Vier Diabetiker mit einer bei der stationären Aufnahme über 250 mg/dl erhöhten Cholesterinkonzentration haben einen signifikant höheren Hb A1-Mittelwert gegenüber Patienten mit geringeren Cholesterinkonzentrationen (15,1 ± 1,0 % bzw. 12,3 ± 0,9 %; M ± SEM). Die Korrelation von Hb A1 mit der Cholesterinkonzentration am ersten Ambulanztermin ist signifikant positiv ($r=0,9$, $p<0,05$, $n=5$).

Am zweiten Ambulanztermin ist keine signifikante Korrelation mehr nachweisbar (r=0,3, n=6), obwohl 3 Diabetiker mit über 250 mg/dl erhöhten Cholesterinkonzentrationen einen erhöhten Hb A1-Mittelwert (12,6 $\pm$ 2,4 %) gegenüber den Patienten mit niedrigeren Cholesterinkonzentrationen (10,6 $\pm$ 1,4 %) aufweisen. Diese Mittelwerte unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant. Die Korrelationen des Hb A1 mit den Triglyzeridkonzentrationen am ersten und zweiten Ambulanztermin sind ebenfalls nicht signifikant (r=-0,8, n=5 und r=-0,09, n=8). Zwischen den Konzentrationen von Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff bzw. Harnsäure und dem Hb A1 sind keine offensichtlichen Zusammenhänge erkennbar.

3.5. Untergewichtige Patienten

3.5.1. Hb A1-Konzentrationen

Die Patientin G. Ro. zeigt im Verlauf ihres sechswöchigen stationären Aufenthalts zunächst ein Hb A1 von 5,4 %, nach 9 Tagen 5,2 %, nach weiteren 13 Tagen 7,3 % und nach weiteren 12 Tagen 6,4 %. Sie wird mit einem Gewicht von 35,0 kg aufgenommen und erreicht nach vier Wochen (8 Tage nach dem maximalen Hb A1 von 7,3 %) ihr höchstes Gewicht von 39,4 kg und wird mit 38,9 kg entlassen.
Bei vier ambulanten Patientinnen werden folgende Hb A1-Konzentrationen gemessen: 6,1 %, 6,5 %, 7,2 % und 5,9 %. Der Ausgangswert der stationären Patientin und die vier anderen Hb A1-Konzentrationen ergeben im Durchschnitt 6,2 % $\pm$ 0,3 % (M $\pm$ SEM). Der Mittelwert aller Hb A1-Bestimmungen der untergewichtigen Patienten ist 6,3 % $\pm$ 0,3 % (M $\pm$ SEM).

3.5.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht

Die Korrelation des Hb A1 mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA zeigt die Abbildung 28. Von der stationären Patientin wird die erste Hb A1-Konzentration und das relative Gewicht bei der stationären Aufnahme verwendet. Der Korrelationskoeffizient (r=0,80) ist nicht signifikant.

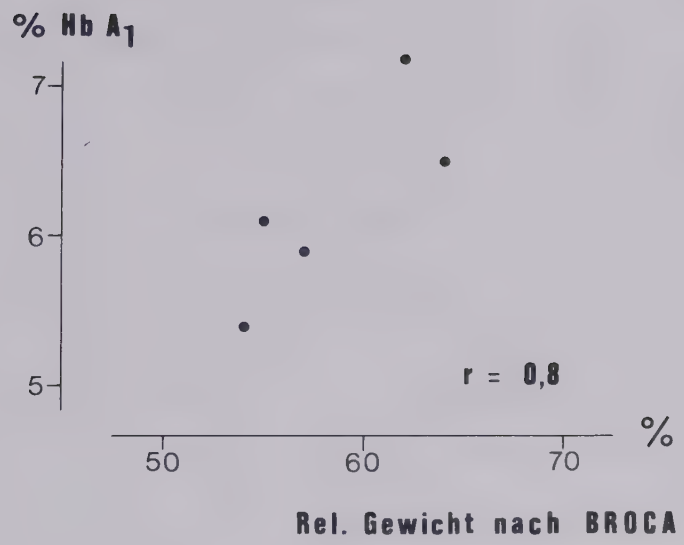


Abbildung 28 Hb A1-Konzentrationen als Funktion des relativen Körpergewichts (nach BROCA) von fünf untergewichtigen Patientinnen mit Anorexia nervosa.

3.6. Vergleich der Probandengruppen: Kontrollpersonen - Adipöse - Diabetiker - Untergewichtige

3.6.1. Hb A1-Konzentrationen

Die Hb A1-Konzentrationen der Diabetiker und der adipösen Patienten bei der stationären Aufnahme und die Hb A1-Konzentrationen der Kontrollpersonen und der untergewichtigen Patienten sind in Abbildung 29 dargestellt.
Für den Vergleich der einzelnen Probandengruppen werden die Mittelwerte des Hb A1 in der Tabelle 13 A angegeben und in der Tabelle 13 B auf signifikante Unterschiede geprüft.
Nur die Mittelwerte der untergewichtigen Patienten und der Kontrollpersonen unterscheiden sich wegen der geringen Probandenzahl nicht signifikant. Die Hb A1-Mittelwerte der Adipösen und der Diabetiker unterscheiden sich voneinander und auch gegenüber den Kontrollpersonen hoch signifikant.

Abbildung 29 Vergleich der Hb A1-Konzentrationen von Untergewichtigen (U), Kontrollpersonen (K), Adipösen (A) und Diabetikern (D); Mittelwerte ± Standardabweichung sind als horizontale Striche angegeben.

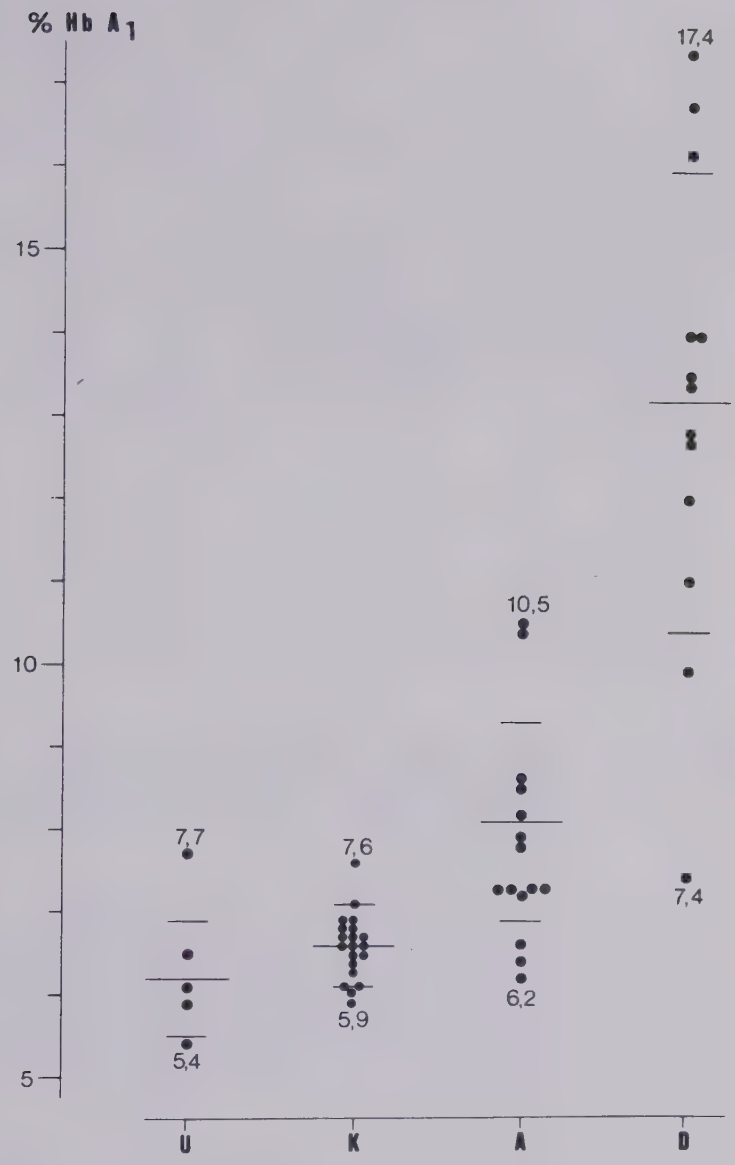


Abbildung 29

A	Gruppe	$\overline{\text{Hb A1}} \pm$ SD	n	$\bar{x} \pm 2 \times SD$
Adipöse Patienten	A	8,07 ± 1,22	15	$5,63 \leq \bar{x} \leq 10,61$
Diabetiker	D	13,18 ± 2,77	13	$7,64 \leq \bar{x} \leq 18,72$
Untergewichtige Patienten	U	6,22 ± 0,68	5	$4,86 \leq \bar{x} \leq 7,58$
Kontrollpersonen	K	6,56 ± 0,61	20	$5,34 \leq \bar{x} \leq 7,78$

B Vergleich der Gruppenmittelwerte des Hb A1		
Vergleich	Signifikanz	p_E
A und D	sign.	< 0,0001
A und U	sign.	< 0,001
A und K	sign.	< 0,001
D und U	sign.	< 0,0001
D und K	sign.	< 0,0001
U und K	n. s.	> 0,005

Tabelle 13 A) Die Hb A1-Konzentrationen bei der stationären Aufnahme werden für jede Probandengruppe gemittelt in % des Gesamthämoglobins angegeben ($\overline{\text{Hb A1}}$). Die 95,44 %-Konfidenzintervalle ($\bar{x} \pm 2 \times SD$) sind für die einzelnen Gruppen angegeben.

B) Mehrfachvergleich der Gruppenmittelwerte. Die Hb A1-Mittelwerte der adipösen Patienten, der Diabetiker und der Kontrollpersonen unterscheiden sich signifikant (t-Test nach WELCH, zit. nach SACHS, 1976; nach dem BONFERRONI-Verfahren ergibt sich bei einer Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit $p_G < 0,05$ für jeden einzelnen Test ein Signifikanzniveau von $p_E < 0,005$).

3.6.2. Hb A1 und das relative Körpergewicht

Für die Korrelation des Hb A1 mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA werden alle Probanden der Gruppen Adipöse, Untergewichtige und Kontrollpersonen zusammengefaßt (Abb. 30). Obwohl Korrelationen zwischen unterschiedlichen Populationen statistisch nicht sinnvoll sind, weist die hoch positiv signifikante Korrelation ($p < 0{,}001$) von Körpergewicht und Höhe der Hb A1-Konzentrationen auf einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Gruppen hin.

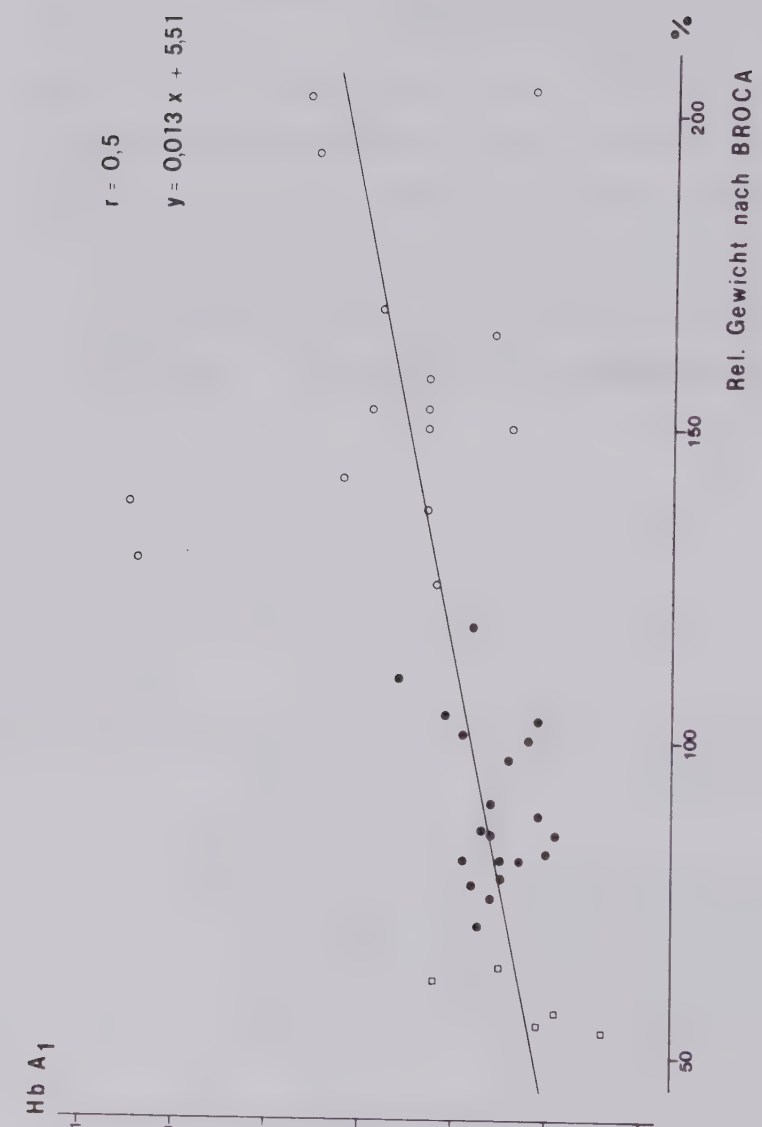


Abbildung 30

Abbildung 30 Die Korrelation der Hb A1-Konzentrationen mit dem relativen Körpergewicht nach BROCA für Untergewichtige (□), Kontrollpersonen (●) und Adipöse (○) ist hoch positiv signifikant ($p < 0{,}001$).

4. Diskussion

4.1. Meßmethodik der Isolab-HbA1-Mikrosäulenchromatographie

Den Nachweis für die Anwendbarkeit der beschriebenen Hb A1-Bestimmungsmethode der Firma Isolab, anstelle wesentlich aufwendigerer Methoden erbrachten ABRAHAM et al. (1978), die eine enge Korrelation der Meßergebnisse dieser Methode mit denen des Referenzverfahrens (Makrosäulenmethode nach TRIVELLI et al., 1971) fanden.

4.1.1. Temperaturabhängigkeit

Die Methode wird trotz der guten Präzision und Reproduzierbarkeit, wie in Kapitel 3.1. dargestellt, sehr wesentlich von der Umgebungstemperatur während der säulenchromatographischen Abtrennung der schnellwandernden Hämoglobine beeinflußt. Trotz Einstellung der Elutionsreagenzien im Wasserbad auf 23,0° C blieben die frei im Raum aufgestellten Mikrosäulen im Labor Temperaturschwankungen der Raumluft ausgesetzt, die zwischen 20 und 26° C lagen. Die stark schwankenden Mittelwerte der Kontrollpersonen an drei unterschiedlichen Bestimmungstagen (6,0 $\pm$ 0,5, 7,1 $\pm$ 0,4, 6,6 $\pm$ 0,5 %, Hb A1 $\pm$ SD) sind wegen der nahezu gleichen Streuung (SD) nicht auf einen wahren Anstieg bzw. Abfall der Hb A1-Konzentrationen aller Kontrollpersonen zurückzuführen, sondern werden am wahrscheinlichsten durch den Einfluß der unterschiedlichen Raumtemperatur am jeweiligen Bestimmungstag erklärt. Der relativ große Unterschied von 1,1 % Hb A1 (zwischen 6,0 und 7,1 % Hb A1) muß zu einer kritischen Be-

trachtung der Schwankungen von Einzelwerten führen, die in dieser Größenordnung liegen. Um diesen Einfluß auszuschalten, muß man die Mikrosäulen in einem thermostatisierten Metallblock oder im optimalen Falle in einem klimatisierten Labor aufstellen.

4.1.2. Lyophilisierter Standard

Bei der Durchführung der Richtigkeitskontrolle mit dem lyophilisierten Standard wurde an drei Bestimmungstagen auf genaue Übereinstimmung der Zimmertemperatur geachtet. Hierbei fand sich eine bessere Reproduzierbarkeit, als die von SIMON und EISSLER (1980) gefundene. Die Kontrollstandards zeigten an verschiedenen Bestimmungstagen starke Schwankungen der absoluten Hb A1-Konzentrationen und sind daher dem konstanten lyophilisierten Standard weit unterlegen, so daß die Verwendung des am jeweiligen Bestimmungstag frisch zubereiteten lyophilisierten Standards für die Kontrolle der absoluten Hb A1-Höhe bei der klinischen Routinebestimmung des Hb A1 empfohlen werden kann.

4.1.3. Probenlagerung

Die Aufbewahrung der Hämolysate stellt ein großes praktisches Problem dar. SIMON und EISSLER (1980) fanden bei einem Hämolysat, das wie bei dieser Untersuchung bei plus 4^{o} C gelagert wurde, in 10 Tagen einen Anstieg von 7,0 % auf 7,5 % Hb A1. Bei Lagerung von Vollblut stieg das Hb A1 auf 9,9 %. Die beste Übereinstimmung mit den Ausgangskonzentrationen zeigten separierte Erythrozyten bei einer

Lagerung von minus 20° C. Um die lagerungsbedingte Erhöhung des Hb A1 so gering wie möglich zu halten, wurden die Blutproben in der vorliegenden Arbeit innerhalb von Stunden hämolysiert und die Hämolysate bei plus 4° C maximal 1 Woche aufbewahrt. Dieses nicht optimale Vorgehen könnte in der klinischen Routine durch täglich durchgeführte Bestimmungen verbessert werden.

4.1.4. Weitere Beeinflussungsfaktoren

In der vorliegenden Arbeit bleiben Molalität und ph-Wert des Elutionspuffers ununtersucht. Ihre Konstanz muß bei einem konventionellen Hb A1-Bestimmungs-Set vorausgesetzt werden. Da der Test Hb F mitbestimmt, müssen Patienten mit erhöhten Hb F-Konzentrationen ausgeschlossen werden. So zeigten die in dieser Arbeit untersuchten Patienten auch keine Krankheitszustände, die die Höhe des Hb A1 beeinflussen, wie Thalassämie oder andere Hämoglobinopathien, chronische Nephropathie, Eisenmangelanämie (Hb A1-Erhöhung) oder hämolytische Anämie und Zustände nach Aderlaß bei Hämochromatose (Hb A1-Erniedrigung).
Inwieweit Kolloidpartikel, die aus dem Ionenaustauschergel herausgeschwemmt werden, die Extinktionsmessung beeinflussen, ist ebenfalls nicht untersucht worden. Dieser Einfluß ist bei Methoden, die nur eine Fraktion über die Ionenaustauschersäulen laufen lassen (z. B. Biorad^{R}) sicherlich von größerer Bedeutung als bei der hier verwendeten Methode, bei der beide Fraktionen über die Säulen laufen. Auch erhöhte Bilirubinkonzentrationen werden von dem verwendeten

Hb A1-Test miterfaßt (SIMON und EISSLER, 1980). Darauf wurde allerdings in der vorliegenden Arbeit nur insofern geachtet, als daß keine ikterischen Patienten untersucht wurden.

4.2. Labiles Glykohämoglobin

Außer den beschriebenen Einflüssen von Temperatur und der Lagerung der Hämolysate haben kurzzeitige Schwankungen des Glukosespiegels in vivo als auch in vitro Einfluß auf die Höhe der gemessenen Hb A1-Konzentration (SVENDSEN et al., 1980; WIDNESS et al., 1980). Diese Schwankungen liegen im Bereich von 1-2 % Hb A1 und hängen von Blutglukoseschwankungen ab, die innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen liegen und sind bei Normalisierung des Blutglukosespiegels reversibel. Sie führen zur Bildung einer instabilen Hb A1c-Komponente (labiles Glykohämoglobin), die von säulenchromatographischen Methoden miterfaßt werden. Die Thiobarbitursäuremethode nach FLOCKIGER und WINTERHALTER (1976) die spezifisch ketoamingebundene Glukose erfaßt,wird von dem labilen Glykohämoglobin jedoch nicht beeinflußt (GAIN und BOTTERMANN, 1982). Welchen Einfluß kurzzeitige bzw. nur kurze Zeit zurückliegende Blutglukoseschwankungen auf die Höhe des Hb A1 haben, ist in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden. Durch die Blutabnahme beim nüchternen Patienten wurde jedoch zumindest versucht, den Einfluß von kurzzeitigen Blutglukoseanstiegen infolge Nahrungsaufnahme zu vermeiden. Auffallend ist in diesem Zusammenhang, daß die gemittelten Hb A1-Konzentrationen sowohl der Diabetiker als auch der Adipösen in Woche 1 niederer liegen, als dem weiteren linearen Abfallen

entspricht (Abb. 4B und 9C auf S. 41 und 63). Dies könnte auf das Wegfallen des labilen Glykohämoglobins infolge der stationären Behandlung mit ausgeglichenerem Blutglukoseverhalten, zurückzuführen sein. Allerdings sollte man dann annehmen, daß die Höhe des Hb A1 eine Woche später gleich bleibt, wie es bei den Adipösen der Fall ist (7,9 bzw. 8,0 % Hb A1). Bei den Diabetikern steigt der Hb A1-Mittelwert aber zu diesem Zeitpunkt von 11,6 auf 12,4 % an. In der Abbildung 9D (S. 63) werden die Hb A1-Konzentrationen von 7 Diabetikern dargestellt, bei denen das Hb A1 in jeder Woche bestimmt ist, während in der og. Abbildung 9C einzelne Werte fehlen und so Mittelwerte unterschiedlicher Anzahl verglichen werden. In der Abbildung 9D findet sich der Wiederanstieg in Woche 2 nicht, sondern das Hb A1 fällt nahezu linear ab. Bei der Betrachtung des Hb A1-Verlaufs der einzelnen Patienten in Abbildung 9A (S. 60) fällt dieser Wiederanstieg bei drei Patienten auf (Pat. Nr. 3,4 und 8), die sich aus folgenden Gründen von den anderen Patienten unterscheiden. Bei Patient 3 (Abb. 16) folgt der Hb A1-Wiederanstieg nach etwa einer Woche auf einen BZT-Gipfel. Bei der Patientin 4 (Abb. 23) ist der Zusammenhang unklar. Sie hat sehr stark schwankende BZT-Werte und ist schwer einstellbar. Bei Patient 8 liegt der Anstieg wegen des sehr kurzen stationären Aufenthalts in der ambulanten Kontrollphase und wird auf mangelnde Einhaltung der Diät in der Vorweihnachtszeit zurückgeführt. Insgesamt ist der Wiederanstieg in Abbildung 9C in der Woche 2 bedingt durch das Ansteigen des Hb A1 der drei og. Patienten, bei denen infolge von BZT-Erhöhungen

auch das Hb A1 um eine Woche verzögert ansteigt und nicht abfällt wie bei den anderen Patienten. Ob dies jedoch nur ein Anstieg der labilen Komponente ist, ist nicht klar. Wenn dieser labile Anteil erst in vitro, durch die Serumglukose bedingt, gebildet wird, kann diese Bildung durch mehrmaliges Waschen der Erythrozyten mit physiologischer Kochsalzlösung verhindert werden (WIDNESS et al., 1980).

4.3. Hb A1-Normalbereich

Der in Kapitel 3.2.1. beschriebene Normalbereich von 5,3 bis 7,8 % Hb A1 errechnet sich aus den mehrmaligen Bestimmungen der Hb A1-Konzentrationen der Kontrollpersonen. Der Mittelwert 47 einzelner Proben von 20 Probanden ist mit 6,6 $\pm$ 0,7 % Hb A1 (M $\pm$ SD) niederer, als der von LEV-RAN und VAN DER LAAN (1979) gefundene Mittelwert von 124 Kontrollpersonen mit normalem oGTT, aber anderen Erkrankungen (8,06 % Hb A1). Da DUNN et al. (1979[a]) einen zwar geringen, aber dennoch signifikanten Anstieg des Hb A1c mit zunehmendem Alter bei 165 Kontrollpersonen fanden, könnte das geringere Durchschnittsalter der Kontrollpersonen in der vorliegenden Arbeit (25 Jahre) und die relativ geringe Probandenanzahl für den niederen Hb A1-Mittelwert eine Rolle spielen. Andererseits fanden andere Autoren ebenfalls mit der Isolab-Methode Mittelwerte bzw. Normalbereiche, die den gefundenen weitgehend entsprechen: DAUBRESSE et al. (1979) 6,9 $\pm$ 0,8 % (Hb A1 $\pm$ SD) und DIX et al. (1978) Hb A1-Konzentrationen von 5,5 bis 8,5 %. In weiteren Literaturangaben über die mittlere Hb A1-Konzentration bei Nicht-

diabetikern, die mit säulenchromatographischen Methoden bestimmt wurden, schwanken die Mittelwerte zwischen 6,5 und 8,2 % Hb A1 (Tab. 14). Der Bereich, in dem 95,4 % der Hb A1-Konzentration liegen (M $\pm$ 2 SD) ist bei den verschiedenen Autoren in Tabelle 14 zum Teil sehr weit (3,5-10,3 %, PAULSEN, 1973), aber auch sehr eng (7,23-7,67 %, GONEN et al., 1977), wobei allerdings eine Angabe über die Probandenanzahl fehlt, so daß eine Aussage über die Streubreite des Mittelwerts eingeschränkt ist. Die meisten Standardabweichungen liegen in der Größenordnung von 1 %, wobei diese Marke in den neueren Untersuchungen wie auch in dieser Arbeit unterschritten wird.

Autor	Methode	Probanden	Anzahl	$\overline{Hb\ A_1}$ ± SD	Bereich M ± 2 SD
TRIVELLI et al. 1971	Makrosäulen	Gesunde Erwachsene	20	6,5 ± 1,5	3,5 - 9,5
PAULSEN 1973	?	Gesunde Kinder (1-15 J.)	48	6,9 ± 1,7	3,5 - 10,3
PAULSEN et al. 1976	mod. nach TRIVELLI	Gesunde Kinder (8 Mon. bis 16 J.)	65	6,9 ± 1,2	4,5 - 9,3
		Gesunde Erwachsene	20	6,5 ± 1,5	3,5 - 9,5
GABBAY et al. 1977	Mikrosäulen	Gesunde Personen	28	7,0 ± 0,9	5,8 - 8,8
GONEN et al. 1977	mod. nach TRIVELLI	Gesunde Personen	?	7,45 ± 0,11	7,23 - 7,67
GRAF et al. 1978	Mikrosäulen (mod. nach GABBAY)	Gesunde Personen	42	8,2 ± 1,2	5,8 - 10,6
DAUBRESSE et al. 1979	Isolab-Mikrosäulen	Normale Kontrollpersonen	36	6,9 ± 0,8	5,3 - 8,5
LEV-RAN und VAN DER LAAN 1979	mod. nach TRIVELLI Mikrosäulen	Patienten mit normalem GTT aber anderen Erkrankungen	124	8,06 (4,43 - 10,28)	6,8 - 9,8
WÅLINDER et al. 1980	mod. nach TRIVELLI	Gesunde Personen (21-70 J.)	94	6,5 ± 0,8	4,9 - 8,1
		(21-40 J.)	33	6,0 ± 0,8	
		(41-50 J.)	33	6,7 ± 0,7	
		(51-70 J.)	28	6,8 ± 0,6	
SIMON und EISSLER 1980	Mikrosäulen	Nichtdiabetische Erwachsene (23-65 J.)	85	7,2	6,0 - 8,8
Vorliegende Untersuchung	Isolab-Mikrosäulen	Mitarbeiter der Klinik (18-42 J., durchschnittl. 25 J.)	20	6,6 ± 0,7	5,3 - 7,8

Tabelle 14 Hb A1-Mittelwerte ($\overline{Hb\ A_1}$) nichtdiabetischer Personen

4.4. Hb A1 bei adipösen Patienten

DOLHOFER et al. (1979) und LEV-RAN und VAN DER LAAN (1979) haben das Hb A1c und Hb A1a+b bzw. das Glykohämoglobin (GHb=Hb A1) bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz gemessen (Tab. 15), konnten aber den Unterschied zu Kontrollpersonen statistisch nicht sichern. In der Untersuchung von BOLLI et al. (1980) wird der oGTT im Abstand von zwei Monaten wiederholt und es werden nur Probanden mit normalem Nüchternblutzucker verglichen, die entweder einen sicher normalen oGTT oder sicher pathologischen oGTT haben. Unter diesen exakten Bedingungen läßt sich der höhere Hb A1-Mittelwert der Probanden mit pathologischem oGTT auch statistisch sichern. In der Arbeit von DOLHOFER et al. wird der Beurteilungsmodus für die Klassifikation "subklinischer Diabetes" jedoch nicht beschrieben, so daß von LEV-RAN und VAN DER LAAN das von ihnen gefundene Überlappen von Normalpersonen und subklinischen Diabetikern beim oGTT als Erklärung für einen fehlenden Unterschied zwischen beiden Gruppen angenommen wurde. Andererseits finden LEV-RAN und VAN DER LAAN einen relativ hohen Hb A1-Mittelwert in ihrer Kontrollgruppe, von dem sich der Hb A1-Mittelwert der Patienten mit eingeschränktem oGTT ebenfalls nicht trennen läßt. Allerdings setzt sich diese Kontrollgruppe auch aus Patienten mit verschiedenen Erkrankungen - jedoch ohne Diabetes mellitus - zusammen, so daß angenommen werden könnte, daß Einflüsse, wie zum Beispiel Glukoseinfusionen den Hb A1-Mittelwert dieser "Kontrollpersonen" nach oben beeinflußt haben.

In der vorliegenden Arbeit gelingt es wegen einer zu kleinen Patientenanzahl nicht, eine Hb A1-Erhöhung bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz zu sichern. Dies gelingt jedoch für die Gruppe adipöser Patienten mit sowohl normalem, eingeschränktem als auch pathologischem oGTT, bei denen das Hb A1 signifikant über dem der Kontrollpersonen liegt.
Da in allen drei Gruppen, in welche die adipösen Patienten aufgrund ihrer Blutglukosekonzentrationen bzw. des Ergebnisses einer Glukosetoleranztestung eingeordnet werden, erhöhte Hb A1-Konzentrationen gefunden werden, muß die Definition des subklinischen Diabetes mellitus aufgrund eingeschränkter Glukosetoleranz nach den älteren EASD-Kriterien in Frage gestellt werden. Patienten mit normaler Glukosetoleranz, aber erhöhtem Hb A1 sind, wenn man Störfaktoren ausschließt, sicherlich genauso verdächtig, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, wie Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz. Daß die Bestimmung des Hb A1 zur Diagnosestellung eines subklinischen Diabetes allerdings nicht ausreicht, wird dadurch gezeigt, daß auch in der Gruppe mit pathologischem oGTT, also definitionsgemäß Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus, normale Hb A1-Konzentrationen gemessen werden können. Da nach den neueren Kriterien der NATIONAL DIABETES DATA GROUP (1979) auf den Begriff "subklinischer Diabetes" verzichtet werden soll und statt dessen von Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz gesprochen werden soll, bietet das Hb A1 einen zusätzlichen wesentlichen Aspekt, weil es reale Blutglukoseerhöhungen wiederspiegelt, die der Patient in einem bestimmten Zeitraum

	DOLHOFER et al. 1977		LEV-RAN und VAN DER LAAN 1979		BOLLI et al. 1980	Eigene Messungen
	Hb A1a+b	Hb A1c	G Hb (Glykohämoglobin ≙ Hb A1)		Hb A1 ($M \pm SEM$)	Hb A1 ($M \pm SD/SEM$)
I	n=52[a]		n=124[b]		n=40[c]	n=20[a]
Kontrollpersonen	2,0 (1,1-2,8)	4,5 (3,1-5,9)	8,06 (4,43-10,28)		$6,4 \pm 0,08$ (5,2-7,2)	$6,56 \pm 0,61/0,11$ (5,2-8,0)
II	n=17[d]		n=26[e]		n=67[f]	n=15[g]
"Subklinische Diabetiker"	2,1 (1,7-2,6)	5,1 (3,7-4,3)	8,42 (7,24-10,20)		$7,7 \pm 0,09$ (6,3-9,6)	$8,07 \pm 1,22/0,32$ (5,2-12,0)
III	n=73		n=8[h]	n=9[i]	n=112	n=13
Diabetiker	2,8 (1,5-5,1)	8,5 (4,0-18,5)	9,04 (7,67-11,33)	11,78 (9,55-16,24)	$11,9 \pm 0,22$ (6,3-18,0)	$13,18 \pm 2,77/0,77$ (7,4-17,4)
Signifikanz der Unterschiede zwischen Gruppe :						
I und II	> 0,3	< 0,02	0,009		< 0,0005	< 0,001 < 0,002
I und III	< 0,001	< 0,001	0,005	0,00003	< 0,0005	< 0,0001 ≪ 0,001
II und III				0,00003		< 0,0001 < 0,01
Test:	U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney		U-Test nach Mann-Whitney		?	t-Test nach Welch bzw. Student; U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Tabelle 15

Tabelle 15 Höhe des Hb A1 bzw. Hb A1a+b und Hb A1c im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren.
Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Normalpersonen, "subklinischen Diabetikern" und Diabetikern.
Bei BOLLI et al. findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit normalem und pathologischem oGTT. In der vorliegenden Untersuchung bestätigt sich dieser Unterschied auch für eine in Bezug auf den oGTT heterogenen Gruppe von adipösen Patienten.

a = gesunde, nichtdiabetische Personen
b = Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, jedoch ohne Diabetes mellitus
c = Patienten mit normalem Nüchternblutzucker und zwei im Abstand von zwei Monaten normalen oGTT
d = "subklinische Diabetiker" ohne weitere Angabe des Beurteilungsmodus
e = Patienten mit normalem Nüchternblutzucker und einmalig pathologischem oGTT
f = wie e, jedoch zwei im Abstand von zwei Monaten pathologischen oGTT
g = adipöse Patienten, ohne Rücksicht auf das Ergebnis des oGTT
h = leichter Diabetes mellitus
i = Patienten mit pathologischem oGTT und nüchterner bzw. postprandialer Hyperglykämie

unter für ihn normalen Ernährungsbedingungen vor der Untersuchung hatte. Hat nicht der Nachweis von über einen gewissen Zeitraum erhöhten Blutglukosekonzentrationen - in Form einer von Störfaktoren unbeeinflußten Hb A1-Bestimmung - größere diagnostische Potenz, als die unphysiologische Glukosebelastung mit ihren unterschiedlichen und zum Teil relativ willkürlich festgelegten Beurteilungskriterien? Und hat nicht der Nachweis einer Hb A1-Erhöhung im Hinblick auf das zu korrigierende Ernährungsverhalten des Patienten mit Übergewicht eine wesentlichere Bedeutung für die Diagnose "Diabetes mellitus", als das Kriterium "eingeschränkte Glukosetoleranz"? So wird man pragmatisch betrachtet einen Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz, aber normalem Hb A1 als primär nicht behandlungsbedürftig betrachten, weil seine Blutglukosespiegel ja normal sind, und ihn so also auch nicht als "Diabetiker" einstufen. Einen Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz und erhöhtem Hb A1 wird man jedoch klinisch als zu behandelnden Patienten betrachten müssen, weil er unter seinen Ernährungsbedingungen erhöhte Blutglukosespiegel über einen längeren Zeitraum aufweist, so daß hier die Diagnose "Diabetiker" gerechtfertigt erscheint.
Im Hinblick auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist, neben der pragmatischen Betrachtungsweise des Diagnosebegriffs, die Beobachtung von stark ansteigenden Hb A1-Konzentrationen bei 8 von 11 adipösen Patienten mit eingeschränkter und mit normaler Glukosetoleranz besonders hervorzuheben. Bei diesen Patienten steigen die Hb A1-Konzen-

trationen zum Teil unter stationären Bedingungen, zum Teil zu den ambulanten Kontrollen auf Werte über 10 % Hb A1. Auch die innerhalb einer Woche stark schwankenden Hb A1-Konzentrationen bei den Patienten mit normalem und eingeschränktem oGTT im Gegensatz zu den sehr gleichmäßigen Verläufen bei den Patienten mit pathologischem oGTT, weist auf einen in Phasen wechselnden Blutglukosespiegel hin, wie er im Vorstadium des Typ II-Diabetes gefunden wird (siehe Tab. 4). Dies gilt auch, wenn diese Hb A1-Schwankungen durch unterschiedlich hohe Anteile des labilen Glykohämoglobins bedingt sind.

4.5. Hb A1 bei Diabetikern

Die Höhe der Hb A1- oder Hb A1c-Konzentrationen bei Diabetikern ist abhängig von der vorausgegangenen Blutglukosekonzentration, ihrem absoluten Übersteigen des Normalbereichs und ihrer Stabilität in einem Zeitraum, der noch nicht klar eingegrenzt werden kann. Wenn Störfaktoren wie Hb F oder Hämolyse ausgeschlossen sind, hängen die Angaben verschiedener Autoren über die Hb A1-Höhe bei Diabetikern also nicht nur von der Meßmethode, sondern auch von der Diabeteseinstellung ab. In der Tabelle 16 werden die mittleren Hb A1-Konzentrationen verschiedener Autoren verglichen, die alle modifizierte Methoden der säulenchromatographischen Hb A1-Messung nach TRIVELLI et al. (1971) verwenden. Daß gut eingestellte Diabetiker auch normale Hb A1-Konzentrationen haben, wurde seit dem Erscheinen der Arbeit von TRIVELLI et al. von verschiedenen Autoren immer wieder beobachtet (GONEN et al., 1977; DAUBRESSE et al., 1979; DITZEL und KJAERGAARD, 1978; LECOMTE et al., 1979). In der vorliegenden Arbeit erreichen die Diabetiker im Verlauf der Beobachtung den Normalbereich nicht. Lediglich der Diabetiker, der wegen Herzbeschwerden aufgenommen wurde, hat bei drei Bestimmungen normale Hb A1-Konzentrationen. Das Absinken des Hb A1 während der stationären Behandlung kann mit der gewählten Versuchsanordnung zeitlich nicht exakt den sinkenden gemittelten Blutglukosekonzentrationen zugeordnet werden, weil sowohl gleichzeitiges als auch um bis zu zwei Wochen verzögertes Absinken des Hb A1 gegenüber BZT bei den einzelnen Diabetikern festgestellt werden kann. Dieses

Autor	Patienten	Anzahl	$\overline{Hb\ A_1}$ (M ± SD)
TRIVELLI et al. 1971 (Makrosäulen)	Erwachsenen-diabetiker	75	11,1 ± 2,9
	Jugendliche Diabetiker	25	12,4 ± 3,1
GONEN et al. 1977 (mod. nach TRIVELLI)	Ambulante Diabetiker zu 90 % insulinabhängig	72	12,5 ± 0,77
GABBAY et al. 1977 (Mikrosäulen)	Ambulante juvenile Diabetiker zwischen 7 und 22 J.	48	13,2 ± 2,3
GRAF et al. 1978 (Mikrosäulen mod. nach GABBAY)	Erwachsenen-diabetiker (30-84 J.) klinisch stabil, die meisten sind übergewichtig	29	12,7 ± 3,4
WÅLINDER et al. 1980 (mod. nach TRIVELLI)	Ambulante Diabetiker 60 % insulinabhängig	126	9,6 ± 1,8
DAUBRESSE et al. 1979 (Isolab-Mikrosäulen)	Diabetiker	102	9,9 ± 0,2
	sehr gute Kontrolle		7,7 ± 0,2
	gut		9,3 ± 0,3
	mittelmäßig		10,1 ± 0,3
	schlecht		12,5 ± 0,4
Vorliegende Untersuchung (Isolab-Mikrosäulen)	Vorwiegend zur Stoffwechseleinstellung stationär aufgenommene Diabetiker (10 Typ I, 3 Typ II)	13	13,2 ± 2,8

Tabelle 16 Hb A1-Mittelwerte bei Diabetikern

heterogene Verhalten bei den einzelnen Patienten ergibt dann auch für die vergleichende Betrachtung der verschiedenen Glukosemittelwerte (BZT, BZW, UZT, UZW) aller Patienten mit dem Hb A1 und für die Korrelationen des Hb A1 mit den eine, zwei, drei und vier Wochen zurückliegenden Glukosevariablen die Ergebnisse, die als Trend des Hb A1 den Glukosevariablen um bis zu zwei Wochen verzögert nachzufolgen, aufgefaßt werden müssen. Möglicherweise ist das gleichzeitige Abfallen von Hb A1 und BZT bei einzelnen Diabetikern auf den Rückgang der labilen Hb A1-Komponente zurückzuführen. BERGER und SONNENBERG (1980) geben für die ambulante Kontrolle der Hb A1-Konzentrationen, unter der Annahme, daß das Hb A1 einen Zeitraum von 3 bis 4 Monaten repräsentiert, ein dreimonatiges Intervall an. Dies erscheint neben dem Verhalten des Hb A1, das bei den stationär neu eingestellten Diabetikern in dieser Arbeit von Woche zu Woche erheblich abfällt, als außerordentlich lange Frist. Für stabil eingestellte Diabetiker scheinen die Angaben von DUNN et al. (1979[b], 4 bis 5 Wochen) und KOENIG und CERAMI (1975, 3 bis 4 Wochen) als Zeit, die vom Hb A1 repräsentiert wird, auch als Kontrollintervall sinnvoller zu sein. Zudem wird die Angabe von 3 bis 4 Monaten in der Arbeit von BERGER und SONNENBERG (1980) nicht erläutert oder mit einer Literaturangabe belegt. Sie stützt sich lediglich auf die Annahme der kumulativen Anhäufung von glykosyliertem Hämoglobin während der 120-tägigen Lebensdauer der Erythrozyten. Diese Annahme schließt jedoch nicht aus, daß Veränderungen der Hb A1-Höhe schon kurzfristiger meßbar sind.

Der Einfluß der Blutglukose während der Intervalle zwischen den ambulanten Kontrollen der untersuchten Diabetiker kann nicht beurteilt werden, weil keine Blutglukosetagesprofile erstellt wurden, und weil der Urin nicht täglich gesammelt wurde. Dies war praktisch nicht durchführbar und den Patienten nicht zumutbar. Es ergeben sich jedoch für die Hb A1-Verläufe drei Fragen: 1. Ist das beim überwiegenden Teil der Diabetiker festgestellte Absinken des Hb A1 bis zur ersten ambulanten Kontrolle auf den direkten Einfluß der niederen Blutglukosekonzentrationen während des stationären Aufenthalts zurückzuführen? 2. Ist das Hb A1-Absinken eine wirkliche Hb A1-Verminderung, oder nur ein Rückgang des labilen Anteils? 3. Oder reicht die durch den stationären Aufenthalt erzeugte Motivation des Patienten zur konsequenten Einhaltung seines Regimes gerade zwei Wochen, so daß es bis zur vierten Woche nach Ende des stationären Aufenthalts aufgrund inkonsequenter Regimebeachtung bereits wieder zu dem bei den meisten Diabetikern beobachteten Hb A1-Anstieg kommt? Sind also die gefundenen ansteigenden und abfallenden Hb A1-Konzentrationen zum Teil lediglich auf einen größeren oder kleineren Anteil des labilen Glykohämoglobins zurückzuführen? Der Einfluß des labilen Glykohämoglobinanteils auf die Höhe des mit der verwendeten Methode gemessenen Hb A1 sollte daher durch den Vergleich mit Methoden, die diesen Anteil nicht messen, geklärt werden.

4.6. Hb A1 bei untergewichtigen Patienten

Der Korrelationskoeffizient r=0,8 läßt bei den 5 Patientinnen mit Anorexia nervosa eine Abhängigkeit des Hb A1 vom Körpergewicht vermuten. Trotz ihres erheblichen Untergewichts reicht ein Einfluß des Körpergewichts auf das Hb A1 nicht aus, um diese Patientinnen aufgrund der Hb A1-Höhe von den Kontrollpersonen zu unterscheiden. Die Abbildungen 29 und 30 vermitteln jedoch den Eindruck, daß das Hb A1 bei den anorektischen Patientinnen niederer liegt, als in der Kontrollgruppe. Ob dies tatsächlich richtig ist, und welche Faktoren dies beeinflussen (verminderte Blutglukose, Körpergewicht, Erythrozytenlebenszeit), muß an einer größeren Anzahl solcher Patienten geklärt werden.

4.7. Hb A1 und Körpergewicht

Für keine der untersuchten Probandengruppen kann eine statistisch gesicherte Korrelation von Hb A1 und dem relativen Körpergewicht nach BROCA gefunden werden. Dennoch ergibt sich aus der Abbildung 30 der Verdacht, daß für eine größere Anzahl von Kontrollpersonen ein Zusammenhang zwischen Hb A1 und Körpergewicht nachweisbar werden könnte. Ein Einfluß des Körpergewichts auf die Höhe des Hb A1 läge dann jedoch weit unterhalb des Einflusses, den die Blutglukose bei den Diabetikern ausübt, weil die Hb A1-Konzentrationen der Kontrollpersonen scharf von denen der Diabetiker getrennt sind. Eine genauere Untersuchung dieses Zusammenhangs müßte allerdings die Erythrozytenlebensdauer

und möglichst viele Blutglukosekonzentrationen pro Tag messen, um deren Einflüsse auf die Höhe des Hb A1 zu erkennen.

4.8. Hb A1 und Serumkonzentrationen von Triglyzeriden, Cholesterin und weiteren Stoffwechselvariablen

Durch das BONFERRONI-Verfahren wird die systematische Korrelation von Hb A1-Konzentrationen und vielen gleichzeitig bzw. Wochen früher gemessenen klinisch-chemischen Variablen - wie unter "Methoden" beschrieben - statistisch möglich, ohne daß sich die Wahrscheinlichkeit für zufällig signifikante Korrelationen erhöht. Nicht zuletzt wegen der geringen Anzahl zur Verfügung stehender Patienten ergaben sich auf dem 5 %-Niveau (also ohne Anwendung des BONFERRONI-Verfahrens) nur signifikante Korrelationen von Hb A1 und Triglyzeriden bei den adipösen Patienten, und von Hb A1 und Cholesterin bei den Diabetikern. Diese Ergebnisse können daher ohne Anwendung des BONFERRONI-Verfahrens nur als Trend betrachtet werden. PETERSON et al. (1977) fanden bei 10 Diabetikern eine signifikant positive Korrelation für die Konzentrationen von Hb A1c und Serumtriglyzeriden und GABBAY et al. (1977) für Konzentrationen von Hb A1a+b+c und Plasmacholesterin. Die vorliegenden Ergebnisse, wie die der zitierten Autoren sind nicht so aussagekräftig, daß sie solche Zusammenhänge allgemein sichern könnten. Die r-Werte der Korrelationen sind niedrig, so daß mit GONEN und RUBENSTEIN (1978) angenommen werden kann, daß noch andere Faktoren außer der diabetischen Stoffwechsellage für die Korrelationen Hb A1 und Triglyzeride bzw. Hb A1 und Cholesterin eine Rolle spielen.

Die zur Verlaufskontrolle der Nulldiät der Adipösen bzw. der ketoacidotischen Stoffwechsellage der Diabetiker durchgeführten Bestimmungen von Betahydroxybutyrat (BHOB) und Acetacetat (ACAC) zeigen bei beiden Patientengruppen keine Abhängigkeiten des Hb A1 auf. Am Ende der stationären Behandlung differieren die Hb A1-Konzentrationen der Diabetiker stark, obwohl die Konzentrationen von BHOB und ACAC außer bei einer Patientin normal sind, und sich nur geringfügig unterscheiden. Für die multiplen Korrelationen des Hb A1 mit den laborchemischen Variablen Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure ist die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering, um Trends oder gar Zusammenhänge herauszufinden.

4.9. Schlußbetrachtung und Ausblick

Bislang kann der Zeitraum, für den das Hb A1 die mittlere Blutglukose widerspiegelt nicht exakt eingegrenzt werden. Dieser Zeitraum ist jedoch im wesentlichen von der ca. 120 Tage dauernden Erythrozytenlebenszeit bestimmt, da die Reaktion in vivo irreversibel ist, und der Abbau von der Eliminierung der Erythrozyten abhängt. Da jetzt auch nichtenzymatisch glykosylierte Serumproteine bestimmt werden können, die hochsignifikant mit dem Hb A1 korrelieren, und kürzere Lebenszeiten haben (Gesamtserumprotein 2 bis 3 Tage, Serumalbumin ca. 40 Tage Lebenszeit), wird durch die gleichzeitige Bestimmung dieser Glykosylierungsprodukte der Blutglukoseverlauf in dem relativ langen Hb A1-Intervall noch konkretisiert (YUE et al., 1980; KENNEDY et al., 1980; DAY et al., 1980). DOLHOFER und WIELAND (1980) sprechen im Gegensatz zur "langfristigen Diabeteskontrolle" mit dem glykosylierten Hämoglobin von der "halblangfristigen Diabeteskontrolle" durch die Bestimmung des glykosylierten Serumalbumins. So erscheint es zukünftig denkbar, daß man mit einer Blutabnahme eine ganze Reihe glykosylierter Substanzen bestimmt, und damit die Glukosestoffwechsellage kurz-, mittel- und langfristig beurteilen kann.
Inwieweit das Hb A1 als Parameter zur Diabeteskontrolle bei Typ I-Diabetikern einen wesentlichen therapeutischen Vorteil erbringt, kann nur in einer prospektiven Untersuchung gezeigt werden. Da die Selbstkontrolle des Diabetikers mit Urinzucker- und Blutzuckeruntersuchungen immer mehr intensiviert wird, dürfte der Nachweis nur sehr schwer zu führen sein.

Bei Typ II-Diabetikern und Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz kann das Hb A1 eine gute Hilfe bei der Frage sein, ob behandelt werden soll oder nicht.
Wenn auch nicht alle Diabetiker die Hb A1-Normbereiche erreichen, ist doch die Kontrolle ihres persönlichen Hb A1-Niveaus (WÅLINDER et al., 1980) ein sehr praktisches Mittel in der ambulanten Diabetesüberwachung, weil sie leicht eine Veränderung der Diabeteseinstellung zeigt.
Eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation und die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse ist eine allgemein gültige Standardisierung, die vor allem Temperatur, Probenlagerung, Auswaschen der freien Serumglukose und Kontrolle mit einem definierten Standard regeln muß.

5. Zusammenfassung

Das vorgefertigte Testsystem der Firma Isolab für die Bestimmung der glykosylierten Hämoglobine (Hb A1) hat bei exakter Einhaltung der Temperatur von 23,0° C eine sehr gute Reproduzierbarkeit des jeweils frisch zubereiteten lyophilisierten Standards und ist für die Routineanwendung als schnell, einfach, jedoch stark temperaturabhängig anzusehen.
Fünfzehn adipöse Patienten mit entweder normaler, eingeschränkter oder pathologischer Glukosetoleranz haben eine signifikant höhere Hb A1-Konzentration als 20 Kontrollpersonen (8,07 ± 1,22 % bzw. 6,56 ± 0,61 %, M ± SD, $p < 0,001$). Da die Adipösen mit normaler und eingeschränkter Glukosetoleranz während der stationären Gewichtsreduktion schwankendere Hb A1-Konzentrationen haben als die Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz, wird die Bedeutung des Hb A1 für die Diabetesdiagnose und die Beeinflussungsmöglichkeit durch eine labile Hb A1-Komponente diskutiert. Bei 13 Diabetikern ist das Hb A1 auf 13,18 ± 2,77 % erhöht, ihre einzelnen Hb A1-Verläufe werden zusammen mit den Blutzuckertagesprofilmittelwerten (BZT) einzeln dargestellt. Das Hb A1 folgt dem Verlauf der BZT-Kurve bei den meisten Patienten bis zu drei Wochen verzögert. Die Korrelationen des Hb A1 mit vorausgehenden Glukosevariablen ergeben die engsten Zusammenhänge mit Variablen, die zwischen 2 und 4 Wochen vor der Hb A1-Bestimmung liegen. Bei 5 untergewichtigen Patientinnen mit Anorexia nervosa ist das Hb A1 6,22 ± 0,68 %. Ein Zusammenhang zwischen Hb A1-Höhe und Körpergewicht wird vermutet, kann jedoch für keine Patientengruppe nachgewiesen werden.

Zusammenhänge des Hb A1 mit den Konzentrationen von Acetacetat, Betahydroxybutyrat, Hämoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sind nicht erkennbar, mit Cholesterin und Triglyzeriden ergeben sich Trends zu positiven Korrelationen.

Literaturverzeichnis

ABRAHAM, E.C., T.A. HUFF, N.D. COPE, J.B. WILSON, E.D. BRANSOME, and T.H.J. HUISMAN:
Determination of the glycosylated hemoglobins (Hb A_I) with a new microcolumn procedure. Suitability of the technique for assessing the clinical management of diabetes mellitus.
Diabetes 27, 931-937 (1978)

ALLEN, D.W., W.A. SCHROEDER, and J. BALOG:
Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content.
J. Amer. chem. Soc. 80, 1628-1634 (1958)

BERGER, W. und G.E. SONNENBERG:
Blutzuckertagesprofile und Hämoglobin A_1 bzw. A_{1c} zur Überwachung der Diabetesbehandlung.
Schweiz. med. Wschr. 110, 485-491 (1980)

BERGMEYER, H.U. und E. BERNT:
Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern.
Enzymol. biol. clin. 5, 65-67 (1965)

BIBERGEIL, H.:
Diabetesforschung und Diabetesprophylaxe - Erkenntnisse und Probleme.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 30, 1-9 (1975)

BOLLI, G., P. COMPAGNUCCI, M.G. CARTECHINI, F. SANTEUSANIO, C. CIROTTO, L. SCIONTI, and P. BRUNETTI:
Hb A_1 in subjects with abnormal glucose tolerance but normal fasting plasma glucose.
Diabetes 29, 272-277 (1980)

BOOKCHIN, R.M., and P.M. GALLOP:
Structure of hemoglobin A_{Ic}: nature of the N-terminal ß chain blocking group.
Biochem. biophys. Res. Commun. 32, 86-93 (1968)

BUNN, H.F., K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP:
The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus.
Science 200, 21-27 (1978)

BUNN, H.F., D.N. HANEY, K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP:
Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{1c}.
Biochem. biophys. Res. Commun. 67, 103-109 (1975)

BUNN, H.F., D.N. HANEY, S. KAMIN, K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP: The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}: slow glycosylation of hemoglobin in vivo.
J. clin. Invest. 57, 1652-1659 (1976)

DAUBRESSE, J.C., C. LEMY, A. BAILLY, and J.C. MEUNIER:
The usefulness of a rapid method for total fast hemoglobins determination in screening for diabetes control.
Diabete et Metabolisme (Paris) 5, 301-305 (1979)

DAY, J., C.G. INGEBRETSEN, W.R. INGEBRETSEN, Jr., J.W. BAYNESS, and S.R. THORPE:
Nonenzymatic glucosylation of serum proteins and hemoglobin: response to changes in blood glucose levels in diabetic rats.
Diabetes 29, 524-527 (1980)

DITZEL, J.:
The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus: III. The "three-in-one concept" for the development of diabetic microangiopathy and a rational apporach to its prophylaxis.
Acta. med. scand. (Suppl.) 578, 69-83 (1979)

DITZEL, J., and J.-J. KJAERGAARD:
Haemoglobin A_{Ic} concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes.
Brit. med. J. 1, 741-742 (1978)

DITZEL, J., N.V. NIELSEN, and J.-J. KJAERGAARD:
Haemoglobin A_{1c} and red cell oxygen release capacity in relation to early retinal changes in newly discovered overt and chemical diabetics.
Metabolism 28, 440-447 (1979)

DIX, D., P. COHEN, S. KINGSLEY, J. SENKBEIL, K. SEXTON:
Evaluation of a glycohemoglobin kit.
Clin. Chem. 24, 2073 (1978)

DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen.
Redaktion K. DIEM und C. LENTNER, 7. Aufl., 2. Nachdruck 1973, Wehr/Baden: Geigy Pharmazeutika 1968

DOLHOFER, R., and O.H. WIELAND:
Increased glycosylation of serum albumin in diabetes mellitus.
Diabetes 29, 417-422 (1980)

DOLHOFER, R., A. STÄDELE, and O.H. WIELAND:
Clinical and biochemical studies on the significance and formation of hemoglobin A_{Ic} and A_{Ia+b} in diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 55, 945-954 (1977)

DOLHOFER, R., L. WEISS und O.H. WIELAND:
Erfahrungen mit der Glucose-Dehydrogenase-UV-Methode zur Bestimmung der Blutglucose.
J. clin. Chem. clin. Biochem. 14, 415-417 (1976)

a) DUNN, P.J., R.A. COLE, J.S. SOELDNER, and R.E. GLEASON:
Reproducibility of hemoglobin A_{Ic} and sensitivity to various degrees of glucose intolerance.
Ann. intern. Med. 91, 390-396 (1979)

b) DUNN, P.J., R.A. COLE, J.S. SOELDNER, R.E. GLEASON, E.KWA, H. FIROOZABADI, D. YOUNGER, and C.A. GRAHAM:
Temporal relationship of glycosylated haemoglobin concentrations to glucose control in diabetics.
Diabetologia 17, 213-220 (1979)

EGGSTEIN, M.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode.
Klin. Wschr. 44, 262-267 (1966)

FAWCETT, J.K., and J.E. SCOTT:
A rapid and precise method for the determination of urea.
J. clin. Path. 13, 156-159 (1960)

FITZGIBBONS, J.F., R.D. KOLER, and R.T. JONES:
Red cell age-related changes of hemoglobins A_{Ia+b} and A_{Ic} in normal and diabetic subjects.
J. clin. Invest. 58, 820-824 (1976)

FLÜCKIGER, R., and K.H. WINTERHALTER:
In vitro synthesis of hemoglobin A_{Ic}.
FEBS-letters 71, 356-360 (1976)

GABBAY, K.H., K. HASTY, J.L. BRESLOW, R.C. ELLISON, H.F. BUNN, and P.M. GALLOP:
Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus.
J. clin. Endocr. 44, 859-864 (1977)

GAIN, Th. und P. BOTTERMANN:
Kontrolle der Diabeteseinstellung: Möglichkeiten durch Hämoglobin A_I-Bestimmung.
Klinikarzt 11, 48-51 (1982)

GONEN, B., and A.H. RUBENSTEIN:
Haemoglobin A 1 and diabetes mellitus.
Diabetologia 15, 1-8 (1978)

GONEN, B., A.H. RUBENSTEIN, H. ROCHMAN, S.P. TANEGA, and D.L. HORWITZ:
Haemoglobin A 1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients.
Lancet 2, 734-737 (1977)

GONEN, B., J. GOLDMAN, D. BALDWIN, R.B. GOLDBERG, W.G. RYAN, P.M. BLIX, D. SCHANZLIN, K.J. FRITZ, and A.H. RUBENSTEIN:
Metabolic control in diabetic patients. Effect of insulin-secretory reserve (measured by plasma C-peptide levels) and circulating insulin antibodies.
Diabetes 28, 749-753 (1979)

GRAF, R.J., J.B. HALTER, and D. PORTE, Jr.:
Glycosylated hemoglobin in normal subjects and subjects with maturity-onset diabetes.
Diabetes 27, 834-839 (1978)

HUISMAN, T.H., and A.M. DOZY:
Studies on the heterogeneity of haemoglobin:
V. Binding of haemoglobin with oxidized glutathione.
J. Lab. clin. Med. 60, 302-319 (1962)

ISOLAB: Fast hemoglobin test system QUIK-SEP-Arbeitsanleitung.
Kleinwallstadt: PANCHEM Gesellschaft für chemische Produkte 1980

KARAMANOS, B., P. CHRISTACOPOULOS, N. ZACHARIOU, and S. KORKOLIS:
Rapid changes of the haemoglobin A_{1c} (Hb A_{1c}) fraction following alterations of diabetic control.
Diabetologia 13, 406 (1977)

KENNEDY, A.L., T.D. MEHL, and T. MERIMEE:
Nonenzymatically glycosylated serum protein: superious elevation due to free glucose in serum.
Diabetes 29, 413-415 (1980)

KOENIG, R.J., and A. CERAMI:
Synthesis of hemoglobin A_{Ic} in normal and diabetic mice: potential model of basement membrane thickening.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 72, 3687-3691 (1975)

KOENIG, R.J., C.M. PETERSON, R.L. JONES, C. SAUDEK, M. LEHRMAN, and A. CERAMI:
Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{Ic} in diabetes mellitus.
New Engl. J. Med. 295, 417-420 (1976)

LECOMTE, M.J., R. SCHOOS, S. SCHOOS-BARBETTE, A.S. LUYCKX, C. LAMBOTTE et P.J. LEFEBVRE:
Hémoglobine A_{1c} et controle du diabète.
Diabete et Metabolisme (Paris) 5, 57-61 (1979)

LESLIE, R.D.G., D.A. PYKE, P.N. JOHN, and J.M. WHITE:
How quickly can haemoglobin A_1 increase?
Brit. med. J. 2, 19 (1979)

LEV-RAN, A., and W.P. VAN DER LAAN:
Glycohemoglobins and glucose tolerance.
J. Amer. med. Ass. 241, 912-914 (1979)

MC DONALD, M.J., R. SHAPIRO, M. BLEICHMAN, J. SOLWAY, and F. BUNN:
Glycosylated minor components of human adult hemoglobin: purification, identification, and partial structural analysis.
J. biol. Chem. 253, 2327-2332 (1978)

MELLANBY, J. und D.H. WILLIAMSON:
Acetacetat. In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.), Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Band II, S. 1776-1779, Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1970

MUSSER, A.W., and C. ORTIGOZA:
Automated determination of uric acid by the hydroxylamine method.
Tech. Bull. of the Registry of Med. Techs. 36, 21-27 (1966)

NATIONAL DIABETES DATA GROUP:
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes 28, 1039-1057 (1979)

PAULSEN, E.P.:
Hemoglobin $A1_c$ in childhood diabetes.
Metabolism 22, 269-271 (1973)

PAULSEN, E.P., and M. KOURY:
Hemoglobin AI_c levels in insulin-dependent and -independent diabetes mellitus.
Diabetes (Suppl. 2) 25, 890-896 (1976)

PETERSON, C.M., R.J. KOENIG, R.L. JONES, C.D. SAUDEK, and A. CERAMI:
Correlation of serumtriglyceride levels and hemoglobin A_{Ic} concentrations in diabetes mellitus.
Diabetes 26, 507-509 (1977)

POPPER, R., E. MANDEL, und H. MAYER:
Zur Kreatininbestimmung im Blut.
Biochem. Z. 291, 354-367 (1937)

RICK, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie. 5., überarbeitete Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

SACHS, L.:
Angewandte Statistik: statistische Methoden und ihre Anwendung. Zugl. 5, neubearbeitete u. erw. Aufl. d. "statistischen Auswertungsmethoden" mit neuer Bibliogr., Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978

SCHETTLER, G. und E. NÖSSEL:
Maßnahmen zur Prävention der Arteriosklerose.
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 10, 25 (1975)

SCHLIACK, V. (Chairman), R.J. JARRETT (Secretary):
Report of the european diabetes epidemiology study group.
Diabetologia (Abstract) 6, 646-647 (1970)

SIMON, M., and J. EISSLER:
Critical factors in the chromatographic measurement of glycohemoglobin (Hb A1).
Diabetes 29, 467-474 (1980)

STEVENS, V.J., H. VLASSARA, A. ABATI, and A. CERAMI:
Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin.
J. biol. Chem. 252, 2998-3002 (1977)

SVENDSEN, P.Aa., J.S. CHRISTIANSEN, U. SØEGAARD, B.S. WELINDER, and J. NERUP:
Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A_{1c} induced by short-term changes in glucose concentration.
Diabetologia 19, 130-136 (1980)

TATTERSALL, R.B., D.A. PYKE, H.M. RANNEY, and S.M. BRUCKHEIMER:
Hemoglobin components in diabetes mellitus: studies in indentical twins.
New Engl. J. Med. 293, 1171-1173 (1975)

TRIVELLI, L.A., RANNEY, H.M., and H.-T. LAI:
Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus.
New Engl. J. Med. 284, 353-357 (1971)

WÅLINDER, O., L. WIBELL, and H. BOSTRÖM:
The clinical value of Hb A_1-determinations.
Acta med. scand. (Suppl.) 639, 17-22 (1980)

WIDNESS, J.A., T.L. ROGLER-BROWN, K.L. MC CORMICK, K.S. PETZOLD, J.B. SUSA, H.C. SCHWARTZ, and R. SCHWARTZ:
Rapid fluctuations in glycohemoglobin (hemoglobin A_{1c}) related to acute changes in glucose.
J. Lab. clin. Med. 95, 386-394 (1980)

WIELAND, O.H.:
Nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen (Vortrag).
Tagung: Hämoglobin $A1_c$-Bestimmung, München, K. r. d. I. 1980

YUE, D.K., K. MORRIS, S. MC LENNAN, and J.R. TURTLE:
Glycosylation of plasma protein and its relation to glycosylated hemoglobin in diabetes.
Diabetes 29, 296-300 (1980)

Mein Dank gilt vor allem Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Luft, Medizinische Universitäts-Klinik Tübingen, Abteilung IV, klinische Chemie und Stoffwechsel, für die Überlassung des Themas aus dem von mir gewünschten Themenkreis, die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie für die Zurverfügungstellung der ersten drei Abbildungen.

Herr Dr. rer. nat. R. Maulbetsch, Abteilung für Datenverarbeitung der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen, erstellte mir dankenswerterweise ein Programm zur Durchführung der Korrelationen auf der Großrechenanlage der Klinik.

Dank schulde ich ferner Herrn Dr. rer. nat. D. Schenzle, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, für wertvolle Ratschläge zur Durchführung der statistischen Tests.

Herrn Dr. med. U. Strelow, Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Nervenklinik der Universität Tübingen, danke ich für die Überlassung von Blutproben und Daten seiner untergewichtigen Patienten.

Für die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Labors der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen, insbesondere bei Fräulein E. Metzinger, die Acetat- und Betahydroxybutyrat-Bestimmungen für mich durchführte.

Durch die wochenlange Beobachtung eines jeden Patienten in der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen war ich auf die Mitarbeit des Stationspersonals sowie auf die Zustimmung zur Blutentnahme durch die jeweiligen Stationsärzte angewiesen, wofür ich mich besonders bedanke.

Schließlich danke ich den Patienten, die sich zur Verfügung stellten und bereiterklärten, zu zwei ambulanten Kontrolluntersuchungen zu kommen und ganz besonders den Mitarbeitern der Stationen B 2 vorne und B 2 hinten, die sich als Kontrollpersonen zur Verfügung stellten.

Lebenslauf

Am 14. Oktober 1957 wurde ich, Karl-Michael Reinauer, als Sohn des Kaufmännischen Angestellten Karl Erwin Reinauer und seiner Ehefrau Gerlinde Maria, geborene Angrick, in Oberndorf am Neckar geboren. Am 28. August 1981 habe ich mit Barbara Marie-Luise Reinauer, geborene Schäfer, die Ehe geschlossen.

Ich besuchte die Grundschule von 1964 an in Oberndorf am Neckar und wechselte 1967 auf das dortige Gymnasium, wo ich am 25. Mai 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1976/1977 bis zum Wintersemester 1982/1983 war ich an der Universität Tübingen für das Fach Humanmedizin immatrikuliert. Am 25. August 1978 habe ich die Ärztliche Vorprüfung in Reutlingen und am 25. Oktober 1982 die Ärztliche Prüfung in Tübingen abgelegt.